

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg izatuksymabu.

Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5 ml).

Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25 ml).

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z linii komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego, ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy SARCLISA powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

#### Premedykacja

Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem.

- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem.
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek).
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu oraz izatuksymabu i karfilzomibu.

Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego SARCLISA, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne.

#### Postępowanie w przypadku neutropenii

Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 4 podawanie produktu leczniczego SARCLISA należy odroczyć do chwili, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie poprawie do co najmniej  $1,0 \times 10^9/l$  (patrz punkt 4.4).

#### Zapobieganie zakażeniom

W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej i przeciwwirusowej (takiej jak profilaktyka półpaśca) (patrz punkt 4.4).

#### Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Pd) lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Kd), zgodnie ze schematem w Tabeli 1:

**Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem**

Cykle	Schemat dawkowania
Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)
Cykl 2 i następne	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA, patrz punkt 5.1 oraz należy zapoznać się z treścią odpowiedniej aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

Należy ściśle przestrzegać schematu dawkowania. W przypadku pominięcia podania zaplanowanej dawki produktu leczniczego SARCLISA należy ją podać jak najszybciej i odpowiednio dostosować schemat dawkowania, z zachowaniem przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

#### Dostosowanie dawki

Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego SARCLISA.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz „Sposób podawania” poniżej).

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA należy uwzględnić zalecenia odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Z analizy farmakokinetycznej populacji i danych klinicznych wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego, w tym ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2), jednak nic nie wskazuje na to, aby było u nich konieczne dostosowanie dawkowania.

##### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SARCLISA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

##### Sposób podawania

Produkt leczniczy SARCLISA jest przeznaczony do podawania dożylnego. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

##### Szybkość wlewu

Po rozcieńczeniu wlew produktu SARCLISA należy podawać dożylnie z szybkością przedstawioną w Tabeli 2 poniżej (patrz punkt 5.1). Stopniowe zwiększanie szybkości wlewu należy rozważyć tylko pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem (patrz punkt 4.8).

**Tabela 2: Szybkości wlewu produktu leczniczego SARCLISA**

	Objętość rozcieńczenia	Szybkość początkowa	Brak reakcji związanej z wlewem	Stopień zwiększenia szybkości wlewu	Maksymalna szybkość
Pierwszy wlew	250 ml	25 ml/godz.	W czasie 60 minut	25 ml/godz. co 30 minut	150 ml/godz.
Drugi wlew	250 ml	50 ml/godz.	W czasie 30 minut	50 ml/godz. przez 30 minut, a następnie zwiększanie o 100 ml/godz.	200 ml/godz.
Kolejne wlewy	250 ml	200 ml/godz.	—	—	200 ml/godz.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4).

- U pacjentów wymagających interwencji (stopień 2, umiarkowane reakcje związane z wlewem), należy rozważyć tymczasowe przerwanie wlewu i można podać dodatkowe produkty lecznicze o działaniu objawowym. Po wystąpieniu poprawy objawów do stopnia  $\leq 1$

(reakcja łagodna) wlew produktu leczniczego SARCLISA można wznowić z szybkością odpowiadającą połowie szybkości początkowej, ze ścisłą obserwacją pacjenta i stosowaniem leczenia wspomagającego, odpowiednio do potrzeb. Jeżeli objawy nie nawrócą po 30 minutach, szybkość wlewu można zwiększyć do szybkości początkowej, a następnie można ją zwiększać stopniowo w sposób przedstawiony w Tabeli 2.

- Jeżeli objawy szybko nie ustąpią lub nie ulegną poprawie do stopnia  $\leq 1$  po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i zastosować dodatkowe leczenie wspomagające, odpowiednio do potrzeb.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA w badaniu ICARIA-MM oraz u 45,8% pacjentów leczonych Isa-Kd w badaniu IKEMA (patrz punkt 4.8). W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W badaniu IKEMA, reakcje na wlew wystąpiły w dniu wlewu w 99,2% przypadków. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 94,4% reakcje wystąpiły w pierwszym cyklu leczenia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należał kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, wymioty i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność (patrz punkt 4.8). Jednak po podaniu produktu leczniczego SARCLISA obserwowano również ciężkie reakcje związane z wlewem, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego SARCLISA premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka (patrz punkt 4.2). Przez cały czas podawania wlewu produktu leczniczego SARCLISA należy często monitorować podstawowe parametry życiowe. W razie potrzeby należy przerwać wlew produktu leczniczego SARCLISA i zapewnić odpowiednie środki medyczne i wspomagające (patrz punkt 4.2). W przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie do stopnia  $\leq 1$  po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i wdrożyć właściwe leczenie.

#### Neutropenia

W przypadku pacjentów leczonych Isa-Pd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 96,1% pacjentów i jako działanie niepożądane<sup>(1)</sup> u 46,7% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3-4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 84,9% pacjentów i jako działanie niepożądane u 45,4% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 30,3% pacjentów, w tym u 11,8% wystąpiła gorączka

neutropeniczna, a u 25,0% neutropeniczne zakażenie. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 54,8% pacjentów i jako działanie niepożądane<sup>(1)</sup> u 4,5% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3- 4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 19,2% pacjentów (w tym u 17,5% stopnia 3 i 1,7 stopnia 4) i jako działanie niepożądane u 4,0% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 2,8% pacjentów, w tym u 1,1% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 1,7% neutropeniczne zakażenie (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego SARCLISA. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego SARCLISA i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii (patrz punkt 4.2).

<sup>(1)</sup> Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych zgłaszano jako działania niepożądane tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

### Zakażenia

Podczas stosowania produktu leczniczego SARCLISA stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia  $\geq 3$ , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli (patrz punkt 4.8). Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia i w razie jego wystąpienia zastosować u nich odpowiednie, standardowe leczenie.

W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej i przeciwwirusowej (takiej jak profilaktyka półpaśca) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### Wtórne nowotwory złośliwe

W badaniu ICARIA-MM, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 52,44 miesiąca, opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) u 10 pacjentów (6,6%) leczonych Isa-Pd i u 3 pacjentów (2%) leczonych Pd. SPM był rakiem skóry u 6 pacjentów leczonych Isa-Pd i u 3 pacjentów leczonych Pd, nowotworem litym innym niż rak skóry u 3 pacjentów leczonych Isa-Pd (u jednego pacjenta stwierdzono również raka skóry) oraz nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego (zespół mielodysplastyczny) u 1 pacjenta leczonego Isa-Pd (patrz punkt 4.8). Pacjenci kontynuowali leczenie po resekcji nowego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem dwóch pacjentów leczonych Isa-Pd. U jednego pacjenta rozwinął się czerniak z przerzutami, a u drugiego zespół mielodysplastyczny. Ogólna korzyść ze stosowania Isa-Pd pozostaje zadowalająca (patrz punkt 5.1). W trwającym badaniu IKEMA, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,73 miesiąca, opisano wystąpienie SPM u 13 pacjentów (7,3%) leczonych Isa-Kd oraz u 6 pacjentów (4,9%) leczonych Kd. SPM był nowotworem skóry u 9 pacjentów (5,1%) leczonych Isa-Kd i u 3 pacjentów (2,5%) leczonych Kd, SPM był nowotworem litym innym niż rak skóry u 5 pacjentów (2,8%) leczonych Isa-Kd i u 4 pacjentów (3,3%) leczonych Kd. Jeden pacjent (0,6%) w grupie pacjentów leczonych Isa-Kd i jeden pacjent (0,8%) w grupie Kd miał zarówno raka skóry, jak i nowotwory lite inne niż rak skóry (patrz punkt 4.8). Pacjenci z rakiem skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. Guzy lite inne niż rak skóry rozpoznano w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia u 3 pacjentów (1,7%) leczonych Isa-Kd i u 2 pacjentów (1,6%) leczonych Kd. Ogólna częstość występowania SPM u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA wynosi 4,1%. Lekarze powinni dokładnie ocenić pacjentów przed leczeniem i w trakcie leczenia, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) dotyczącymi rozwoju SPM i rozpocząć leczenie, jak wskazano.

### Zespół rozpadu guza

U pacjentów, którzy otrzymywali izatuksymab, zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

#### Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego)

Izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). Wpływ na wynik pośredni odczynu Coombsa może utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wlewie produktu leczniczego SARCLISA. Aby uniknąć możliwych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SARCLISA, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Jeżeli leczenie produktem leczniczym SARCLISA zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia teoretycznego ryzyka hemolizy. W razie konieczności przetoczenia krwi w trybie pilnym, można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie AB0 i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi (patrz punkt 4.5).

#### Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5). To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa. W celu wykrycia tego wpływu oceniano 22 pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, którzy spełniali kryteria bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *Very Good Partial Response*, VGPR), z jedynie resztkowym dodatnim wynikiem w badaniu metodą immunofiksacji. Próbkę surowicy pobrane od tych pacjentów oceniano metodą spektrometrii masowej w celu oddzielenia sygnału izatuksymabu od sygnału białka M szpiczaka. W grupie pacjentów leczonych Isa-Kd, spośród 27 pacjentów, u których stwierdzono potencjalny wpływ leczenia i zbadanych za pomocą spektrometrii masowej na poziomie czułości testu immunofiksacji (25 mg/dl), u 15 pacjentów bez całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *non-Complete Response*, non-CR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) nie stwierdzono wykrywalnego resztkowego białka M szpiczaka. Spośród tych 15 pacjentów, 11 pacjentów miało komórki plazmatyczne w szpiku kostnym <5%. Wskazuje to, że u 11 dodatkowych z 179 pacjentów leczonych Isa-Kd (6,1%) może wystąpić całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete Response*, CR) jako najlepsza odpowiedź, prowadząca do potencjalnego odsetka CR na poziomie 45,8% (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące populacji pacjentów w podeszłym wieku  $\geq 85$  lat są ograniczone (patrz punkt 4.2).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Izatuksymab nie wpływa na farmakokinetykę pomalidomidu ani karfilzomibu i odwrotnie.

#### Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ponieważ białko CD38 ulega ekspresji na powierzchni erytrocytów, izatuksymab, przeciwciało anti-CD38, może zaburzać wyniki badań serologicznych, powodując potencjalne fałszywie dodatnie reakcje w pośrednim teście antyglobulinowym (pośrednim odczynie Coombsa), w badaniach wykrywających przeciwciała (przesiewowych), w panelach identyfikacji przeciwciał i w próbach krzyżowych z antyludzką globuliną (ang. *antihuman globulin*, AHG) u leczonych nim pacjentów (patrz punkt 4.4). W celu ograniczenia interakcji można potraktować erytrocyty ditiotritolem (DTT), aby nie dopuścić do ich wiązania się z izatuksymabem, lub zastosować inne lokalnie zwalidowane metody. Ponieważ układ grup krwi Kell jest również wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne należy przetaczać tylko po wykluczeniu obecności lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT.

#### Wpływ na elektroforezę białek surowicy i badania metodą immunofiksacji

Izatuksymab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych

w monitorowaniu immunoglobulin monoklonalnych choroby (białka M), przy czym może on wpływać na dokładną klasyfikację odpowiedzi według kryteriów IMWG (patrz punkt 4.4). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą odpowiedzią częściową, u których podejrzewa się wpływ izatuksymabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanego testu IFE swoistego dla izatuksymabu, aby odróżnić izatuksymab od jakiegokolwiek pozostałego endogennego białka M w surowicy pacjenta, co ułatwi ocenę odpowiedzi całkowitej.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad toksycznym wpływem izatuksymabu na reprodukcję. Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne będące immunoglobuliną klasy G1 przenikają przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy izatuksymab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w trakcie pierwszych kilku dni po porodzie, jednak wkrótce ich stężenie zmniejsza się do niskiego poziomu; nie można jednak wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie zaraz po porodzie. W odniesieniu do tego okresu należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać leczenie izatuksymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety. Później izatuksymab można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.

##### Płodność

Nie są dostępne dane z badań z udziałem ludzi i na zwierzętach, które pozwoliłyby na ustalenie potencjalnego wpływu izatuksymabu na płodność u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z izatuksymabem należy zapoznać się z treścią odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy SARCLISA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu ICARIA-MM, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość  $\geq 20\%$ ) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 61,8% pacjentów otrzymujących Isa-Pd. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (25,7%) i gorączka neutropeniczna (6,6%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,2% pacjentów leczonych Isa-Pd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 7,9% pacjentów leczonych Isa-Pd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc występujące u 1,3% pacjentów oraz inne zakażenia występujące u 2,0% pacjentów).

W badaniu IKEMA najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) są reakcje związane z wlewem (45,8%), nadciśnienie (36,7%), biegunka (36,2%), zakażenie górnych dróg



oddechowych (36,2%), zapalenie płuc (28,8%), zmęczenie (28,2%), duszność (27,7%), bezsenność (23,7%), zapalenie oskrzeli (22,6%) i ból pleców (22,0%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 59,3% pacjentów otrzymujących Isa-Kd. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc (21,5%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 8,5% pacjentów leczonych Isa-Kd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 3,4% pacjentów leczonych Isa-Kd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc i niewydolność serca, oba występujące u 1,1% pacjentów).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane opisano zgodnie ze skalą toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*), z użyciem terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zgłoszono u 152 pacjentów, którzy otrzymali Isa-Pd, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 41 tygodni w badaniu ICARIA-MM (patrz punkt 5.1).

**Tabela 3<sup>a</sup>: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM)<sup>b</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=152)	
			Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>c d</sup>	Bardzo często	47 (30,9)	40 (26,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	43 (28,3)	5 (3,3)
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	36 (23,7)	5 (3,3)
	Półpasiec	Często	7 (4,6)	1 (0,7)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy) <sup>e</sup>	Rak skóry	Często	6 (3,9)	4 (2,6)
	Guz lity (nie będący rakiem skóry)	Często	3 (2,0)	2 (1,3)
	Nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego	Niezbyt często	1 (0,7)	1 (0,7)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia <sup>f</sup>	Bardzo często	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia z gorączką	Bardzo często	18 (11,8)	18 (11,8)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna <sup>g</sup>	Niezbyt często	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*	Często	15 (9,9)	2 (1,3)
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	7 (4,6)	3 (2,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	23 (15,1)	6 (3,9)
Zaburzenia żołądka	Biegunka*	Bardzo często	39 (25,7)	3 (2,0)

<b>i jelit</b>	Nudności*	Bardzo często	23 (15,1)	0
	Wymioty*	Bardzo często	18 (11,8)	2 (1,3)
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie masy ciała*	Często	10 (6,6)	0
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Reakcje związane z wlewem <sup>d</sup>	Bardzo często	58 (38,2)	4 (2,6)

<sup>a</sup> W Tabeli 3 podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE). Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych podano w Tabeli 5.

<sup>b</sup> Data graniczna zbierania danych: 11 października 2018. Mediana czasu obserwacji = 11,60 miesięcy.

<sup>c</sup> „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie hemofilne, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

<sup>d</sup> Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

<sup>e</sup> Data graniczna zbierania danych: 14 marca 2022. Mediana czasu obserwacji = 52,44 miesiąca. Na podstawie wtórnych nowotworów złośliwych zgłoszonych w okresie leczenia w ramach badania oraz w okresie po zakończeniu leczenia.

<sup>e</sup> Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

<sup>f</sup> Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego.

\* Bez stopnia 4

Działania niepożądane zgłoszono u 177 pacjentów, którzy otrzymali Isa-Kd, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 80 tygodni w badaniu IKEMA (patrz punkt 5.1).

**Tabela 4<sup>a</sup>: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)**

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=177)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie płuc <sup>b,c</sup>	Bardzo często	28,8%	20,9%
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	36,2%	3,4%
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	22,6%	2,3%
	Półpasiec	Często	2,3%	0,6%
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie*	Bardzo często	36,7%	20,3%
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Rak skóry*	Często	5,1%	0,6%
	Guzy lite inne niż rak skóry	Często	3,4%	1,7%
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia <sup>d</sup>	Często	4,5%	4,0%
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Reakcja anafilaktyczna <sup>e</sup>	Niezbyt często	5 (0,3%)	5 (0,3%)

<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność*	Bardzo często	27,7%	5,1%
	Kaszel*	Bardzo często	19,8%	0%
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka*	Bardzo często	36,2%	2,8%
	Wymioty*	Bardzo często	15,3%	1,1%
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie*	Bardzo często	28,2%	3,4%
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Reakcje związane z wlewem <sup>c*</sup>	Bardzo często	45,8%	0,6%

<sup>a</sup> W Tabeli 4 podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych podano w Tabeli 6.

<sup>b</sup> „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznicza płucna.

<sup>c</sup> Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

<sup>d</sup> Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

<sup>e</sup> Na podstawie wyników z badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego.

\* Bez stopnia 4 lub 5.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Reakcje związane z wlewem

W badaniu ICARIA-MM reakcje związane z wlewem opisano u 58 pacjentów (38,2%) leczonych produktem leczniczym SARCLISA. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, doszło do nich w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA, przy czym u 3 pacjentów (2,0%) wystąpiły one również podczas drugiego wlewu i u 2 pacjentów (1,3%) podczas czwartego wlewu. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zostały opisane u 3,9% pacjentów, stopnia 2 u 31,6% pacjentów, stopnia 3 u 1,3% pacjentów i stopnia 4 u 1,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 lub 4 należały duszność, nadciśnienie i skurcz oskrzeli.

Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Mediana czasu do przerywania wlewu wynosiła 55 minut.

Leczenie zostało przerywane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd.

W badaniu IKEMA, reakcje związane z wlewem zgłoszono u 81 pacjentów (45,8%) leczonych Isa-Kd. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zgłoszono u 13,6%, stopnia 2 u 31,6% i stopnia 3 u 0,6% pacjentów leczonych Isa-Kd. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w 73,8% przypadków i w ciągu 2 dni w 2,5% przypadków u pacjentów leczonych Isa-Kd. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 należały duszność i nadciśnienie. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem u pacjentów leczonych izatuksymabem wynosiła 29,9%. Mediana czasu do przerywania wlewu izatuksymabu wynosiła 63 minuty. Leczenie izatuksymabem przerywano u 0,6% pacjentów z powodu reakcji związanych z wlewem (patrz punkty 4.2 i 4.4)

### Zakażenia

W badaniu ICARIA-MM częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 42,8%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3 opisanym u 21,7%

pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 16,1% w grupie leczonej Pd i stopnia 4 u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 2,7% pacjentów w grupie leczonej Pd. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 5,4% pacjentów w grupie leczonej Pd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 4,0% pacjentów w grupie leczonej Pd. W badaniu IKEMA, częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 38,4%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3, zgłoszonym u 15,8% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 10,7% w grupie leczonej Kd i stopnia 4 u 3,4% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 2,5% w grupie leczonej Kd. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,8% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu do 4,9% w grupie leczonej Kd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 2,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 0,8% w grupie leczonej Kd (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego zgłaszano występowanie półpaśca u 2% pacjentów. W badaniu ICARIA-MM częstość występowania półpaśca wynosiła 4,6% w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 0,7% w grupie leczonej Pd, a w badaniu IKEMA częstość występowania wynosiła 2,3% w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 1,6% w grupie leczonej Kd.

#### Niewydolność serca

W badaniu IKEMA, niewydolność serca (w tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, niewydolność lewej komory i obrzęk płuc) zgłoszono u 7,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd (4,0% było stopnia  $\geq 3$ ) i u 6,6% pacjentów w grupie leczonej Kd (4,1% było stopnia  $\geq 3$ ). Ciężką niewydolność serca stwierdzono u 4,0% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Kd. Niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłoszono u 1,1% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i nie zgłoszono w grupie leczonej Kd (należy zapoznać się z aktualnymi informacjami dotyczącymi karfilzomibu).

#### Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

**Tabela 5: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM)**

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon n(%) (N=152)			Pomalidomid + deksametazon n(%) (N=147)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Małopłytkowość	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

**Tabela 6: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)**

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon (N=177)			Karfilzomib + deksametazon (N=122)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon (N=177)			Karfilzomib + deksametazon (N=122)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Neutropenia	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Limfopenia	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Małopłytkowość	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

#### Immunogenność

W 9 badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w których izatuksymab był stosowany w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, w tym w badaniu ICARIA-MM i IKEMA (N=1018), częstość pojawiania się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwelekowych wynosiła 1,9%. Nie stwierdzono wpływu tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo czy skuteczność izatuksymabu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie stwierdzono przypadku przedawkowania izatuksymabu w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie izatuksymab w dawce do 20 mg/kg mc.

#### Sposób postępowania

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku przedawkowania należy poddać pacjenta obserwacji w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast podjąć wszelkie niezbędne działania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FC02.

#### Mechanizm działania

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przzeblonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc.

W warunkach *in vitro* izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38.

W warunkach *in vivo* we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów T<sub>REG</sub> (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.

W warunkach *in vitro* zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach *in vivo* w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Badanie ICARIA-MM (EFC14335)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oceniano w badaniu ICARIA-MM (EFC14335), wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z użyciem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, z progresją choroby w okresie 60 dni po zakończeniu wcześniejszego leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono osoby z chorobą pierwotnie oporną na leczenie.

Łącznie 307 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (Isa-Pd, 154 pacjentów) lub do grupy otrzymującej pomalidomid i deksametazon (Pd, 153 pacjentów). Leczenie było podawane w obu grupach w cyklach 28-dniowych do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. był podawany we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Pomalidomid w dawce 4 mg był przyjmowany doustnie raz na dobę od dnia 1 do dnia 21 każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon w dawce 40 mg (doustnie/dożylnie) (20 mg u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat) był podawany w dniach 1, 8, 15 i 22 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres 36-86 lat), 19,9% pacjentów było w wieku  $\geq 75$  lat. Ocena stanu sprawności PS (ang. *performance status*, PS) wg skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) wynosiła 0 u 35,7% pacjentów w grupie izatuksymabu i 45,1% pacjentów w grupie leczenia porównawczego, 1 u 53,9% pacjentów w grupie izatuksymabu i 44,4% pacjentów w grupie leczenia porównawczego oraz 2 u 10,4% pacjentów w grupie izatuksymabu i 10,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego. POChP lub astma występowały w przeszłości u 10,4% pacjentów w grupie izatuksymabu wobec 10,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego, a zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała) występowały u odpowiednio 38,6% i 33,3% pacjentów. Stopień zaawansowania klinicznego według Międzynarodowego Systemu Oceny

Zaawansowania Klinicznego (ang. *International Staging System*, ISS) w chwili włączenia do badania wynosił I u 37,5% pacjentów (u 41,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 33,3% pacjentów w grupie leczenia porównawczego), II u 35,5% pacjentów (u 34,4% pacjentów w grupie izatuksymabu i 36,6% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) oraz III u 25,1% pacjentów (u 22,1% pacjentów w grupie izatuksymabu i 28,1% pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Ogółem u 19,5% pacjentów (u 15,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 23,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 12,1% pacjentów (9,1% pacjentów w grupie izatuksymabu i 15,0% pacjentów w grupie leczenia porównawczego), 8,5% pacjentów (7,8% pacjentów w grupie izatuksymabu i 9,2% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) i 1,6% pacjentów (0,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 2,6% pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 2-11). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów oraz lenalidomid, a u 56,4% pacjentów zastosowano wcześniej przeszczep komórek macierzystych. Większość pacjentów (92,5%) była oporna na leczenie lenalidomidem, 75,9% na leczenie inhibitorem proteasomów i 72,6% zarówno na leczenie immunomodulacyjne, jak i na inhibitor proteasomów, a 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej linii leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 41 tygodni w grupie leczonej Isa-Pd, wobec 24 tygodni w grupie leczonej Pd.

W badaniu ICARIA-MM pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS). Poprawa PFS odpowiadała zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 40,4% u pacjentów leczonych Isa-Pd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 7, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS (ang. *overall survival*, OS) przedstawiono na Rycinach 1 i 2.

**Tabela 7: Skuteczność stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])**

Punkt końcowy	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N =154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
<b>Przeżycie bez progresji choroby<sup>a,b</sup></b>		
Mediana (miesiące) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Współczynnik ryzyka <sup>c</sup> [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Wartość p (stratyfikowany test log-rank) <sup>c</sup>	0,0010	
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi<sup>d</sup></b> Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] <sup>e</sup>	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Iloraz szans w porównaniu z leczeniem porównawczym [dokładny 95% CI]	2,795 [1,715-4,562]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) <sup>c</sup>	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) + odpowiedź całkowita (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Odpowiedź częściowa (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR lub lepiej n(%)</b> [95% CI] <sup>e</sup>	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Iloraz szans w porównaniu z leczeniem porównawczym [dokładny 95% CI]	5,026 [2,514-10,586]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Czas trwania odpowiedzi<sup>f,*</sup></b> Mediana w miesiącach [95% CI] <sup>g</sup>	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

<sup>a</sup> Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

<sup>b</sup> Dane pacjentów bez progresji choroby lub zgonu przed datą graniczną analizy lub datą rozpoczęcia kolejnego leczenia szpiczaka zostały odcięte w dniu ostatniej ważnej oceny choroby, w ramach której nie wykazano progresji choroby, przeprowadzonej przed rozpoczęciem kolejnego leczenia szpiczaka (o ile zostało zastosowane) lub datą graniczną analizy, jeśli nastąpiła wcześniej.

<sup>c</sup> Stratyfikacja według wieku (<75 lat w porównaniu z ≥75 lat) i liczby wcześniejszych linii leczenia (2 lub 2 w porównaniu z >3) według IRT.

<sup>d</sup> sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG.

<sup>e</sup> Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.



<sup>f</sup> Czas trwania odpowiedzi był ustalany w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź  $\geq$ PR (93 pacjentów w grupie izatuksymabu i 54 pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Długości czasu trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

<sup>g</sup> CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

\*Data graniczna zbierania danych: 11 października 2018 r. Mediana okresu obserwacji = 11,60 miesięcy. HR<1 na korzyść grupy leczonej Isa-Pd.

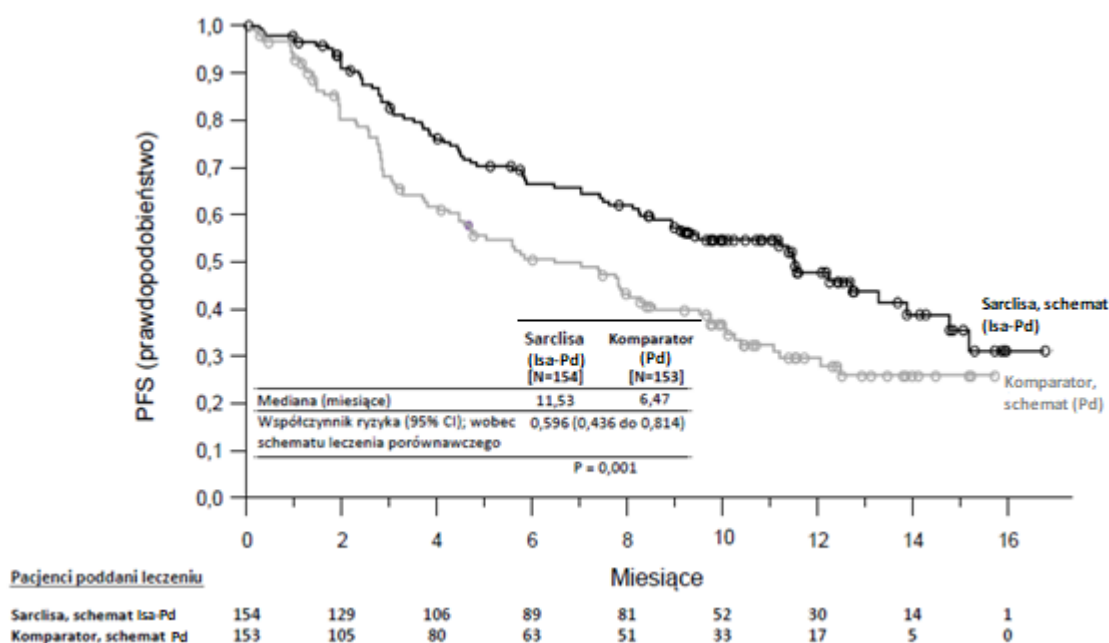
NR: nie osiągnięto

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego (ocena centralnego laboratorium) mediana PFS wynosiła 7,49 (95% CI: od 2,628 do NC) w grupie leczonej Isa-Pd i 3,745 (95% CI: od 2,793 do 7,885) w grupie leczonej Pd (HR=0,655; 95% CI: od 0,334 do 1,283). Poprawę PFS w grupie leczonej Isa-Pd obserwowano również u pacjentów w wieku  $\geq$ 75 lat (HR=0,479; 95% CI: od 0,242 do 0,946), ze stopniem III wg ISS w chwili przystąpienia do badania (HR=0,635; 95% CI: od 0,363 do 1,110), z wyjściowym klirensiem kreatyniny  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała (HR=0,502; 95% CI: od 0,297 do 0,847), po  $>$ 3 wcześniej zastosowanych liniach leczenia (HR=0,590; 95% CI: od 0,356 do 0,977), u pacjentów opornych na wcześniejsze linie leczenia lenalidomidem (HR=0,593; 95% CI: od 0,431 do 0,816) lub inhibitorem proteasomów (HR=0,578; 95% CI: od 0,405 do 0,824) i u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem w ramach ostatniej zastosowanej linii leczenia przed przystąpieniem do badania (HR= 0,601; 95% CI: od 0,436 do 0,828).

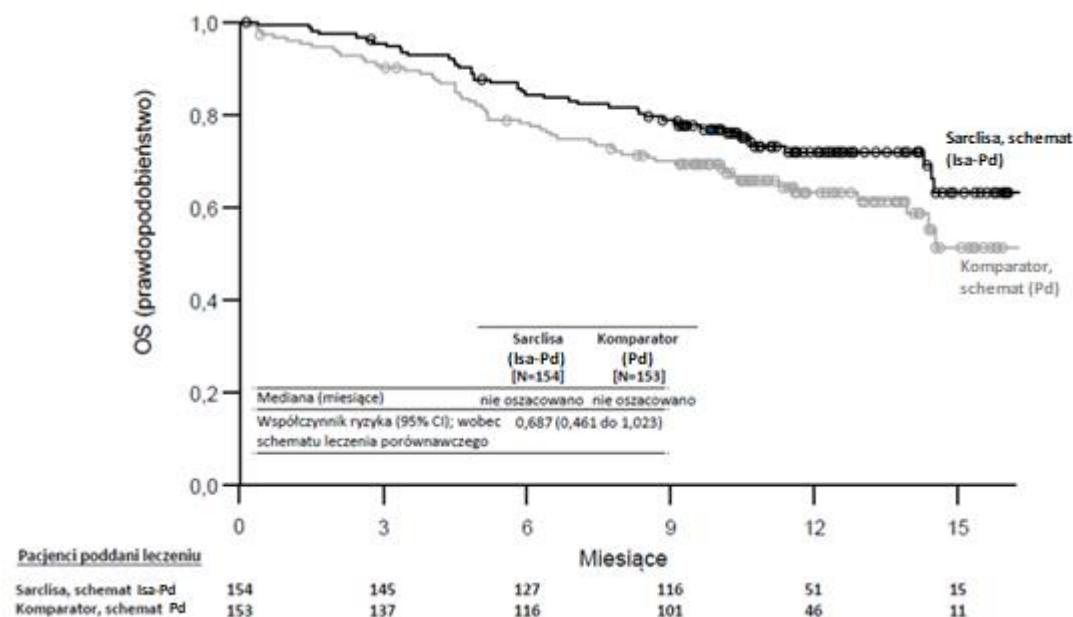
Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania Isa-Pd u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 35 dni w grupie Isa-Pd, w porównaniu z 58 dniami w grupie Pd. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 52,44 miesiąca, ostateczna mediana całkowitego przeżycia wynosiła 24,57 miesiąca w grupie Isa-Pd i 17,71 miesiąca w grupie Pd (HR=0,776; 95% CI: 0,594 do 1,015).

### Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM (ocena przez IRC)



Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera OS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM



Data graniczna zbierania danych = 11 października 2018 r.

W badaniu ICARIA-MM (EFC14335) stosowano wlew izatuksymabu w objętości zależnej od masy ciała. Metoda infuzji w stałej objętości opisana w punkcie 4.2 została oceniona w części B badania TCD14079, przy czym symulacje farmakokinetyczne potwierdziły istnienie minimalnych różnic pomiędzy farmakokinetyką po wstrzyknięciu objętości zależnej od masy ciała pacjenta i stałej objętości 250 ml (patrz punkt 5.2). W części B badania TCD14079 nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa lub różnic skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z badaniem ICARIA-MM.

#### Badanie IKEMA (EFC15246)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem oceniano w badaniu IKEMA (EFC15246), wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej od jednej do trzech linii leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie, którzy byli wcześniej leczeni karfilzomibem lub którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38. Łącznie 302 pacjentów randomizowano w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (Isa-Kd, 179 pacjentów) lub do grupy otrzymującej karfilzomib i deksametazon (Kd, 123 pacjentów). Leczenie podawano w obu grupach w cyklach 28-dniowych, do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. podawano we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Karfilzomib podawano we wlewie dożylnym w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1 i 2; w dawce 56 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 8, 9, 15 i 16 w trakcie cyklu 1; i w dawce 56 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 w trakcie kolejnych 28-dniowych cykli. Deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu i (lub) wlewów karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni) podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 33-90 lat), 8,9% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Ocena PS wg skali sprawności ECOG wynosiła 0 u 53,1% pacjentów w grupie Isa-Kd i 59,3% pacjentów w grupie Kd, 1 u 40,8% pacjentów w grupie Isa-Kd i 36,6% pacjentów w grupie Kd, 2 u 5,6% pacjentów w grupie Isa-Kd i 4,1%

pacjentów w grupie Kd oraz 3 u 0,6% pacjentów w grupie Isa-Kd i 0% pacjentów w grupie Kd. Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wyniósł 24,0% w grupie Isa-Kd, w porównaniu do 14,6% w grupie Kd. Stopień zaawansowania klinicznego według ISS w chwili włączenia do badania wynosił I u 53,0% pacjentów, II u 31,1% pacjentów oraz III u 15,2% pacjentów. Stopień zaawansowania klinicznego według Zmodyfikowanego Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. *Revised International Staging System, R-ISS*) w chwili włączenia do badania wynosił I u 25,8% pacjentów, II u 59,6% pacjentów oraz III u 7,9% pacjentów. Ogółem u 24,2% pacjentów występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 11,3%, 13,9% i 2,0% pacjentów. Ponadto, mutację gain(1q21) wykryto u 42,1% pacjentów.

Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła 2 (zakres: 1-4), a 44% pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia. W sumie 89,7% pacjentów otrzymało wcześniej inhibitory proteasomów, 78,1% otrzymywało wcześniej immunomodulatory (w tym 43,4% otrzymało wcześniej lenalidomid), a 61,3% otrzymało wcześniej przeszczep komórek macierzystych. W sumie 33,1% pacjentów było opornych na wcześniej podawane inhibitory proteasomów, 45,0% było opornych na wcześniej podawane immunomodulatory (w tym 32,8% opornych na lenalidomid), a 20,5% było opornych zarówno na inhibitor proteasomów, jak i na immunomodulator.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 80 tygodni w grupie leczonej Isa-Kd, wobec 61,4 tygodni w grupie leczonej Kd.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania IKEMA był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,73 miesiąca, w analizie pierwotnej PFS wykazano statystycznie istotną poprawę PFS odpowiadającą zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46,9% u pacjentów leczonych Isa-Kd w porównaniu do pacjentów leczonych Kd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 8, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS przedstawiono na Rycinie 3.

**Tabela 8: Skuteczność produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])**

Punkt końcowy	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N=179	Karfilzomib + deksametazon N=123
<b>Przeżycie bez progresji choroby<sup>a</sup></b> Mediana (miesiące) [95% CI] Współczynnik ryzyka <sup>b</sup> [99% CI] Wartość p (stratyfikowany test log-rank) <sup>b</sup>	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR]
	0,531 [0,318-0,889] 0,0013	
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi<sup>c</sup></b> Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] <sup>d</sup> Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) <sup>b</sup>	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Odpowiedź całkowita (CR)	39,7%	27,6%
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	33,0%	28,5%
Odpowiedź częściowa (PR)	14,0%	26,8%
<b>VGPR lub lepiej (sCR+CR+VGPR)</b> [95% CI] <sup>d</sup> Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) <sup>b e</sup>	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687 -0,6503]
	0,0021	
<b>CR<sup>f</sup></b> [95% CI] <sup>d</sup>	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 - 0,3643]
<b>Brak obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD)<sup>g</sup></b> [95% CI] <sup>d</sup> Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) <sup>b e</sup>	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	
<b>Czas trwania odpowiedzi<sup>h</sup> *(PR lub lepiej)</b> Mediana w miesiącach [95% CI] <sup>i</sup> Współczynnik ryzyka <sup>b</sup> [95% CI]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

<sup>a</sup> Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

<sup>b</sup> Stratyfikacja na podstawie liczby wcześniej stosowanych linii leczenia (1 w porównaniu z >1) i R-ISS (I lub II w porównaniu z III, w porównaniu z niesklasyfikowanymi) zgodnie z IRT.

<sup>c</sup> sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG.

<sup>d</sup> Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

<sup>e</sup> Nominalna wartość p.

<sup>f</sup> CR będzie określona w ostatecznej analizie.

<sup>g</sup> Na podstawie poziomu czułości  $10^{-5}$  w badaniu NGS (ang. Next-Generation Sequencing) w populacji ITT.

<sup>h</sup> Na podstawie pacjentów odpowiadających w populacji ITT. Estymacja Kaplana-Meiera dotycząca czasu trwania odpowiedzi.

<sup>i</sup> CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

\*Data graniczna zbierania danych: 7 lutego 2020 r. Mediana czasu obserwacji = 20,73 miesiące. HR<1 na korzyść grupy leczonej Isa-Kd.

NR: nie osiągnięto, ang. not reached.

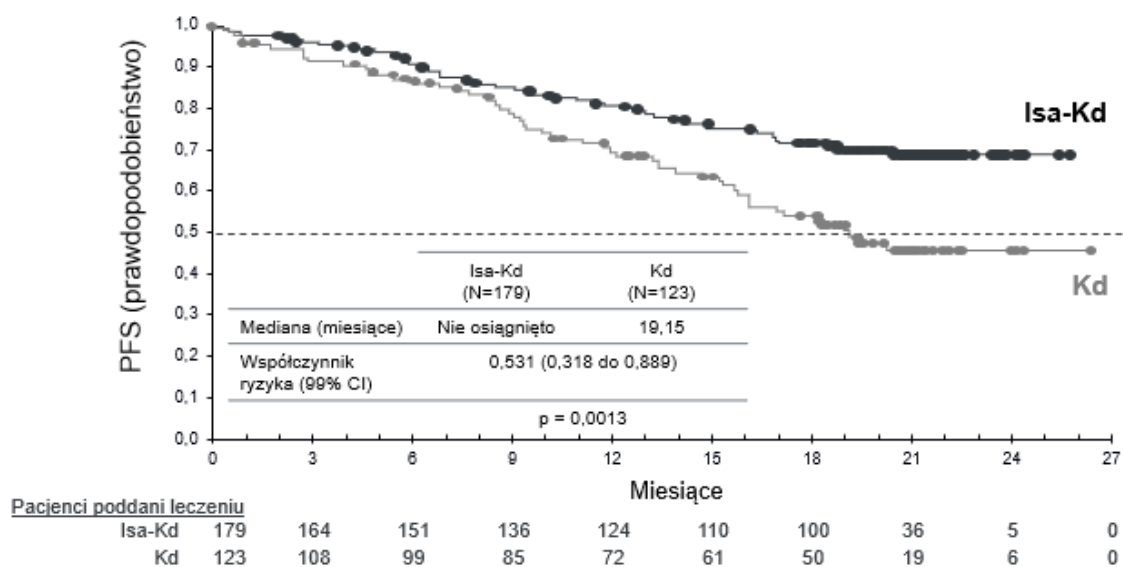
Poprawę PFS w grupie otrzymującej Isa-Kd obserwowano u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (ocena centralnego laboratorium, HR=0,724; 95% CI: 0,361 do 1,451), nieprawidłowościami chromosomalnymi, z mutacją gain (1q21), (HR=0,569; 95% CI: 0,330 do 0,981), w wieku  $\geq 65$  lat (HR=0,429; 95% CI: 0,248 do 0,742), z wyjściowym eGFR liczonym według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR=0,273; 95% CI: 0,113 do 0,660), z >1 wcześniej stosowaną linią leczenia (HR=0,479; 95% CI: 0,294 do 0,778), z ISS stopnia III na początku badania (HR=0,650; 95% CI: 0,295 do 1,434) i u pacjentów opornych na wcześniejsze linie leczenia lenalidomidem (HR=0,598; 95% CI: 0,339 do 1,055).

W analizie wrażliwości bez wykluczania dalszego leczenia szpiczaka, mediana PFS nie została osiągnięta (NR) w grupie Isa-Kd, w porównaniu z 19,0 miesiące (95% CI: 15,38 do NR) w grupie Kd (HR = 0,572; 99% CI: 0,354 do 0,925, p=0,0025).

Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania Isa-Kd u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,08 miesiąca w grupie leczonej Isa-Kd i 1,12 miesiąca w grupie leczonej Kd. Z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,73 miesiąca, zmarło 17,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 20,3% pacjentów w grupie leczonej Kd.

### Rycina 3 - Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie IKEMA (ocena przez IRC)



Data graniczna zbierania danych = 7 lutego 2020 r.

Wśród pacjentów z wartością wyjściową eGFR (MDRD) <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, całkowitą odpowiedź nerek ( $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w  $\geq 1$  analizie po rozpoczęciu badania) obserwowano u 52,0% (13/25) pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 30,8% (4/13) w grupie leczonej Kd. Utrzymująca się całkowita odpowiedź nerek ( $\geq 60$  dni) wystąpiła u 32,0% (8/25) pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 7,7%

(1/13) w grupie leczonej Kd. U 4 pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 3 pacjentów w grupie leczonej Kd, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek na początku badania (eGFR (MDRD) >15 do <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), minimalną odpowiedź nerek ( $\geq 30$  do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w  $\geq 1$  analizie po rozpoczęciu badania) obserwowano u 100% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 33,3% pacjentów w grupie leczonej Kd.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 43,96 miesiąca, końcowa analiza PFS wykazała medianę PFS wynoszącą 35,65 miesiąca w grupie Isa-Kd w porównaniu z 19,5 miesiąca w grupie Kd, ze współczynnikiem ryzyka 0,576 (95,4% CI: od 0,418 do 0,792). Ostateczna odpowiedź całkowita, oceniona za pomocą zwalidowanego testu IFE swoistego dla izatuksymabu (Sebia Hydrashift) (patrz punkt 4.5), wynosiła 44,1% w grupie Isa-Kd w porównaniu z 28,5% w grupie Kd, z ilorazem szans 2,094 (95% CI: od 1,259 do 3,482, opisowa  $p = 0,0021$ ). U 26,3% pacjentów w grupie Isa-Kd uzyskano zarówno negatywny wynik MRD, jak i CR w porównaniu z 12,2% pacjentów w grupie Kd, z ilorazem szans 2,571 (95% CI: od 1,354 do 4,882, opisowa  $p = 0,0015$ ).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SARCLISA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki krwiotwórczej i limfoidalnej. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę izatuksymabu oceniano u 476 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem podawanym we wlewie dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc. podawanych raz na tydzień; co 2 tygodnie; co 2 tygodnie przez 8 tygodni, a następnie co 4 tygodnie; bądź też co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie.

Izatuksymab wykazuje nieliniową farmakokinetykę z dystrybucją zależną od cząsteczek docelowych, z powodu wiązania się leku z receptorem CD38.

Ekspozycja na izatuksymab (pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, ang. *area under the curve*, AUC) ulega zwiększeniu w sposób więcej niż proporcjonalny do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 1 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania co 2 tygodnie, zaś nie obserwuje się odchylenia od proporcjonalności do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 5 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania leku co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Wynika to z wysokiego udziału nieliniowego klirensu zależnego od cząsteczek docelowych w klirensie całkowitym w przypadku dawek poniżej 5 mg/kg mc., który staje się pomijalny w przypadku większych dawek. Po podawaniu izatuksymabu w dawce 10 mg/kg mc. co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie mediana czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosiła 18 tygodni, z 3,1-krotną akumulacją. W badaniu klinicznym ICARIA-MM, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max}$  i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 351  $\mu\text{g/ml}$  (36,0%) i 72600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (51,7%). Pomimo zmiany z metody podawania wlewu izatuksymabu w zależności od masy ciała na metodę podawania wlewu o stałej objętości, która spowodowała zmiany  $t_{max}$ , zmiana metody miała ograniczony wpływ na ekspozycję farmakokinetyczną, przy porównywalnej wartości symulowanego  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym (283  $\mu\text{g/ml}$  w porównaniu z 284  $\mu\text{g/ml}$ ) i  $C_{min}$  po 4 tygodniach (119  $\mu\text{g/ml}$  w porównaniu z 119  $\mu\text{g/ml}$ ) dla pacjentów o średniej masie ciała (76 kg).  $C_{max}$  i  $C_{min}$  dla pacjentów z innych grup masy ciała były również porównywalne. W badaniu klinicznym IKEMA, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max}$  i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 637  $\mu\text{g/ml}$  (30,9%) i 152000  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (37,8%).

Równoczesne podawanie izatuksymabu z pomalidomidem lub izatuksymab z karfilzomibem nie miało wpływu na farmakokinetykę tych leków.

#### Dystrybucja

Oszacowana całkowita objętość dystrybucji izatuksymabu wynosi 8,75 l.

#### Metabolizm

Ponieważ izatuksymab jest dużym białkiem, powinien być metabolizowany w wyniku nieulegających wysyceniu procesów katabolizmu proteolitycznego.

#### Eliminacja

Izatuksymab jest eliminowany w dwóch równoległych szlakach, tj. w nieliniowym szlaku zależnym od cząsteczek docelowych dominującym w przypadku jego małych stężeń oraz w nieswoistym szlaku liniowym dominującym w przypadku większych stężeń. W zakresie stężeń terapeutycznych w osoczu dominuje szlak liniowy i stężenie leku zmniejsza się z czasem o 50% do wartości w stanie stacjonarnym wynoszącej 9,55 ml/h (0,229 l/dobę). W rezultacie końcowy okres półtrwania leku wynosi 28 dni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Wiek

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 476 pacjentów w wieku od 36 do 85 lat wykazała ekspozycję na izatuksymab u pacjentów w wieku <75 lat (n=406) porównywalną do obserwowanej u pacjentów w wieku ≥75 lat (n=70).

##### Płeć

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 207 pacjentek (43,5%) i 269 pacjentów (56,5%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu płci na farmakokinetykę izatuksymabu.

##### Rasa

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 377 pacjentów rasy białej (79%), 25 pacjentów rasy żółtej (5%), 18 pacjentów rasy czarnej (4%) i 33 pacjentów innych ras (7%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu rasy na farmakokinetykę izatuksymabu.

##### Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji z wykorzystaniem danych od 476 pacjentów, klirens izatuksymabu zwiększył się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, co potwierdza słuszność dawkowania opartego o masę ciała pacjenta.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Spośród 476 pacjentów objętych analizami farmakokinetycznymi populacji, u 65 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do 1,5 razy górna granica normy (GGN) lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN] i u 1 pacjenta występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AST). Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę izatuksymabu. Wpływ umiarkowanych (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę izatuksymabu nie jest znany. Jednak ponieważ izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie powinien być usuwany z organizmu drogą metabolizmu zależnego od enzymów wątrobowych, w związku z czym zmienność czynności wątroby nie powinna wpływać na jego eliminację (patrz punkt 4.2).

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetycznych populacji obejmujących 476 pacjentów

uwzględniono 192 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała ≤ szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (e-GFR) <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała), 163 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała ≤ e-GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała) i 12 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (e-GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała). Analizy nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ zaburzeń czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu z prawidłową czynnością nerek.

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmującej 22 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (*ang. ESRD – End-Stage Renal Disease*) uwzględniając pacjentów dializowanych (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie wykazała klinicznie istotnego wpływu ESRD na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

### Dzieci i młodzież

Nie oceniano stosowania izatuksymabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, chociaż wybrany gatunek nie jest reaktywny farmakologicznie, w związku z czym nie jest znana istotność tych wyników dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Histydyny chlorowodorek jednowodny  
Histydyna  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

3 lata

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji produktu leczniczego SARCLISA w trakcie stosowania, w czasie 48 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie 8 godzin (co obejmuje czas podawania wlewu) w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Nie jest konieczna ochrona przed światłem w trakcie przechowywania w worku infuzyjnym.



#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 5 ml zawierający 100 mg izatuksymabu w 6 ml fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem bromobutylovym powlekanym ETFE (kopolimerem etylenu i tetrafluoroetyleny). Fiolki są zabezpieczone aluminiowym kapslem z szarą nakładką typu flip-off. Objętość napełniania ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 5 ml (tj. wynosi ona 5,4 ml). Opakowanie zawiera jedną lub trzy fiolki.

Koncentrat 25 ml zawierający 500 mg izatuksymabu w 30 ml fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem bromobutylovym powlekanym ETFE (kopolimerem etylenu i tetrafluoroetyleny). Fiolki są zabezpieczone aluminiowym kapslem z niebieską nakładką typu flip-off. Objętość napełniania ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 25 ml (tj. wynosi ona 26 ml). Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

##### Przygotowanie do podania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

- Dawkę (w mg) koncentratu produktu leczniczego SARCLISA należy obliczyć w zależności od masy ciała pacjenta (zmierzonej przed każdym cyklem, aby odpowiednio skorygować podawaną dawkę, patrz punkt 4.2). W celu uzyskania dawki wymaganej u pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki.
- Fiolki koncentratu produktu leczniczego SARCLISA należy sprawdzić wzrokowo przed rozcieńczeniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy roztworu.
- Nie wstrząsać fiolkami.
- Należy usunąć objętość równą wymaganej objętości koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z worka zawierającego 250 ml środka rozcieńczającego - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 5%.
- Należy pobrać odpowiednią objętość koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z fiolki i rozcieńczyć ją w 250 ml worku infuzyjnym z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 5%.
- Worek infuzyjny musi być wykonany z poliolefin (PO), polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z di-(2-etyloheksylo)-ftalanem (DEHP) lub octanu etylowo-winylowego (EVA).
- Delikatnie zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez odwrócenie worka. Nie wstrząsać.

##### Podawanie

- Roztwór do infuzji musi zostać podany we wlewie dożylnym z użyciem zestawu do infuzji dożylnych [z PE, PVC z lub bez DEHP, polibutadienu (PBD) lub poliuretanu (PU)] z wbudowanym filtrem o średnicy porów wynoszącej 0,22 mikrona [z polieterosulfonu (PES), polisulfonu lub nylonu].
- Roztwór do infuzji należy podawać przez okres, którego długość zależy od szybkości wlewu (patrz punkt 4.2).

- Nie jest konieczna ochrona przed światłem przygotowanego worka infuzyjnego w standardowym otoczeniu oświetlonym sztucznym światłem.
- Roztworu produktu leczniczego SARCLISA nie należy podawać przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych równocześnie z innymi lekami.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francja

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2020

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801, Stany Zjednoczone

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu leczniczego SARCLISA w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format programu edukacyjnego, w tym sposób komunikacji, zasady dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

**Program edukacyjny ma na celu:**

- Zwiększenie świadomości na temat ryzyka występowania zaburzeń w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa) oraz jego możliwych negatywnych skutków klinicznych;
- Dostarczenie informacji na temat sposobu postępowania z tym ryzykiem;
- Wzmacnianie komunikacji między pracownikami fachowego personelu medycznego (HCP) a pacjentami oraz szybkie udostępnianie wiarygodnych informacji.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy SARCLISA znajduje się w obrocie, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać/wydawać produkt leczniczy SARCLISA oraz banki krwi/centra transfuzji otrzymają następujący program edukacyjny, który ma być rozpowszechniany przez odpowiednie jednostki:

- Materiał edukacyjny dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi
- Karta Ostrzegawcza Pacjenta (dla pracowników fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać/wydawać produkt leczniczy SARCLISA)

## **1. MATERIAŁ EDUKACYJNY DLA PRACOWNIKÓW FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO I BANKÓW KRWI**

Materiał edukacyjny dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi zawiera następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- Broszurę dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi
- Kartę Ostrzegawczą Pacjenta

### **1.1 Broszura dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi**

Broszura dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

Istotne informacje na temat potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa „Zaburzenia w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa)”:

- Izatuksymab związany z erytrocytami może maskować wykrywanie przeciwciał wobec mniej istotnych antygenów w surowicy pacjenta.
- Nie wpływa on na oznaczenie grupy krwi pacjenta w układzie AB0 i Rh.

Szczegółowe informacje na temat sposobu minimalizacji zagrożenia bezpieczeństwa poprzez stosowanie odpowiednich dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka:

- U wszystkich pacjentów należy oznaczyć grupę krwi i wykonać badania przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia izatuksymabem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia izatuksymabem, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami.

- Brak jest obecnie dostępnych informacji na temat tego, jak długo po podaniu ostatniego wlewu może się utrzymywać wpływ izatuksymabu zaburzający wyniki pośredniego odczynu Coombsa. Na podstawie okresu półtrwania izatuksymabu ocenia się, że dodatni wynik tego badania spowodowany przez izatuksymab może się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy po jego ostatnim wlewie, w związku z czym pracownicy fachowego personelu medycznego powinni zalecić pacjentowi noszenie ze sobą Karty Ostrzegawczej Pacjenta do upływu co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- W celu ograniczenia interakcji można potraktować erytrocyty ditiotritolem (DTT), aby nie dopuścić do ich wiązania się z izatuksymabem lub zastosować inne lokalnie zwalidowane metody. Ponieważ układ grup krwi Kell jest również wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne należy przetaczać tylko po wykluczeniu obecności lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT.
- W przypadku konieczności wykonania pilnego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie AB0 i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi.
- W przypadku planowego przetoczenia krwi pracownicy fachowego personelu medycznego powinni poinformować ośrodki przetaczania krwi o ryzyku wpływu na wyniki pośrednich testów antyglobulinowych.
- Należy podkreślić konieczność zapoznania się z treścią ChPL.
- Należy poinstruować pracowników fachowego personelu medycznego o konieczności przekazywania pacjentom Karty Ostrzegawczej Pacjenta oraz zalecenia pacjentom, aby zapoznali się z ulotką dołączoną do opakowania.

## 1.2 Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Karta Ostrzegawcza Pacjenta będzie zawierać następujące związane informacje na temat ryzyka „Zaburzenia w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa)” dla pacjentów i pracowników fachowego personelu medycznego, z którymi pacjent się konsultuje:

- komunikat ostrzegawczy dla pracowników fachowego personelu medycznego leczących pacjenta w dowolnym momencie, w tym w nagłych wypadkach, że pacjent stosuje produkt leczniczy SARCLISA (izatuksymab) i że to leczenie wiąże się z istotnym zidentyfikowanym ryzykiem występowania zaburzeń w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa), który może się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wlewie izatuksymabu;
- jasną informację, że pacjent powinien przez cały czas mieć przy sobie tę kartę do upływu co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia;
- dane kontaktowe lekarza i pacjenta.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
izatuksymab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu.  
Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbata 80, woda do wstrzykiwań

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka, 100 mg/5 ml

3 fiolki, 100 mg/5 ml

1 fiolka, 500 mg/25 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie dożylnie

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrząsać.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji  
izatuksymab  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

100 mg/5 ml  
500 mg/25 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Sarclisa 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji izatuksymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sarclisa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sarclisa
3. Jak stosować lek Sarclisa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sarclisa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Sarclisa i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Sarclisa

Sarclisa jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną izatuksymab. Należy do grupy leków zwanych „przeciwciałami monoklonalnymi”.

Przeciwciała monoklonalne, takie jak lek Sarclisa, są białkami, które zostały opracowane do rozpoznawania substancji docelowych i wiązania się z nimi. W przypadku leku Sarclisa jego cząsteczką docelową jest substancja zwana CD38, która znajduje się na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego, nowotworu szpiku kostnego. Poprzez wiązanie się z komórkami szpiczaka mnogiego lek wspomaga działanie naturalnego mechanizmu obronnego organizmu (układu immunologicznego) w ich identyfikacji i zniszczeniu.

##### W jakim celu stosuje się lek Sarclisa

Lek Sarclisa jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej leczenie szpiczaka mnogiego.

Stosuje się go łącznie z dwoma innymi lekami:

- pomalidomidem i deksametazonem lub
- karfilzomibem i deksametazonem.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania lub leczenia lekiem Sarclisa należy zwrócić się do lekarza.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sarclisa

##### Kiedy nie stosować leku Sarclisa

- jeśli pacjent ma uczulenie na izatuksymab lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sarclisa należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką oraz dokładnie przestrzegać ich zaleceń.

### **Reakcje związane z wlewem**

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji związanych z wlewem w trakcie podawania lub po podaniu wlewu leku Sarclisa** – listę objawów „reakcji związanych z wlewem” podano w punkcie 4.

- Przed rozpoczęciem wlewu leku Sarclisa pacjent może otrzymać leki ograniczające wystąpienie reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 3).
- Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w trakcie wlewu leku Sarclisa lub po jego zakończeniu i mogą być ciężkie. Te reakcje są odwracalne. Personel szpitalny będzie dokładnie obserwować pacjenta w trakcie leczenia.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem, lekarz lub pielęgniarka mogą podać pacjentowi dodatkowe leki w celu leczenia objawów i zapobiegania powikłaniom. Mogą także tymczasowo przerwać, spowolnić lub całkowicie zakończyć wlew leku Sarclisa.

### **Gorączka i zmniejszona liczba krwinek białych**

Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta rozwinie się gorączka, ponieważ może to być objaw zakażenia. Lek Sarclisa może powodować zmniejszenie liczby krwinek białych, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń.

Podczas leczenia lekiem Sarclisa lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować morfologię krwi. Podczas leczenia lekiem Sarclisa lekarz może przepisać antybiotyk lub lek przeciwwirusowy (np. na półpasiec), aby zapobiec zakażeniu lub lek, który pomoże zwiększyć liczbę białych krwinek.

### **Zaburzenia serca**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sarclisa w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują zaburzenia serca lub jeśli pacjent kiedykolwiek stosował leki na serce. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu, kaszel lub obrzęk nóg.

### **Ryzyko wystąpienia nowych nowotworów**

U pacjentów podczas leczenia lekiem Sarclisa, podawanym z pomalidomidem i deksametazonem lub z karfilzomibem i deksametazonem, wystąpiły nowe nowotwory. Podczas leczenia lekarz lub pielęgniarka będą monitorować stan pacjenta pod kątem występowania nowych nowotworów.

### **Zespół rozpadu guza**

Może wystąpić szybki rozpad komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza). Objawy mogą obejmować nieregularne bicie serca, drgawki (napady drgawkowe), dezorientację, skurcze mięśni lub zmniejszenie ilości oddawanego moczu. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z tych objawów.

### **Przetoczenie krwi**

Jeżeli u pacjenta będzie konieczne przetoczenie krwi, najpierw zostanie u niego wykonane oznaczenie grupy krwi.

Osobie wykonującej to oznaczenie należy powiedzieć, że pacjent jest leczony lekiem Sarclisa, ponieważ może to mieć wpływ na wyniki tego badania krwi przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Sarclisa.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Sarclisa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek ten nie był badany w tej grupie wiekowej.

### **Lek Sarclisa a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty i preparatów ziołowych.

Przed zastosowaniem leku Sarclisa należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent kiedykolwiek stosował leki na serce.

W leczeniu szpiczaka mnogiego lek Sarclisa stosuje się łącznie z dwoma innymi lekami:

- pomalidomidem i deksametazonem lub
- karfilzomibem i deksametazonem.

Informacje na temat innych leków stosowanych razem z lekiem Sarclisa można znaleźć w ulotkach dołączonych do ich opakowań.

### Ciąża

Pacjentka powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku Sarclisa.

Nie zaleca się stosowania leku Sarclisa u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna porozmawiać z lekarzem na temat stosowania leku Sarclisa.

Informacje na temat stosowania w trakcie ciąży innych leków przyjmowanych z lekiem Sarclisa można znaleźć w ulotkach dołączonych do opakowań tych leków.

### Karmienie piersią

Pacjentka powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku Sarclisa.

- Lek Sarclisa może przenikać do mleka kobiecego. Nie wiadomo, w jaki sposób mogłoby to wpłynąć na dziecko.
- Kobieta zadecyduje wraz z lekarzem, czy korzyść z karmienia piersią jest większa niż ryzyko dla dziecka.

### Antykoncepcja

Kobiety stosujące lek Sarclisa i zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy porozmawiać z lekarzem na temat metody antykoncepcji, którą pacjentka powinna stosować w tym okresie. Antykoncepcję należy stosować w trakcie leczenia i przez okres 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Sarclisa.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Sarclisa wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak lek Sarclisa jest stosowany z innymi lekami, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z treścią ulotek dołączonych do opakowania innych leków przyjmowanych z lekiem Sarclisa.

## **3. Jak stosować lek Sarclisa**

### **Jaką dawkę leku Sarclisa się stosuje**

Dawka leku Sarclisa zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka wynosi 10 mg leku Sarclisa na kilogram masy ciała.

### **W jaki sposób podaje się lek Sarclisa**

Lek Sarclisa będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w kroplówce do żyły (we wlewie dożylnym).

### **Jak często podaje się lek Sarclisa**

Lek Sarclisa jest stosowany w 28-dniowych cyklach leczenia (4 tygodnie). Stosuje się go z dwoma innymi lekami, pomalidomidem i deksametazonem lub karfilzomibem i deksametazonem.

- w cyklu 1: lek Sarclisa jest podawany raz na tydzień w dniach 1, 8, 15 i 22;
- w cyklu 2 i następnych: lek Sarclisa jest podawany raz na 2 tygodnie w dniach 1 i 15.

Lekarz będzie kontynuować leczenie pacjenta lekiem Sarclisa tak długo, jak długo będzie ono przynosić pacjentowi korzyści i działania niepożądane będą możliwe do zaakceptowania.

#### **Leki podawane przed lekiem Sarclisa**

Przed wlewem leku Sarclisa pacjent otrzyma leki wymienione poniżej. Ma to na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji związanych z wlewem:

- leki zmniejszające reakcje alergiczne (antyhistaminowe);
- leki zmniejszające stan zapalny (kortykosteroidy);
- leki zmniejszające ból i gorączkę.

#### **Pominięcie zastosowania leku Sarclisa**

Jest bardzo ważne, aby pacjent zgłaszał się na wszystkie wizyty – wówczas otrzyma leczenie we właściwym czasie, dzięki czemu będzie ono właściwie działać. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na którąkolwiek z umówionych wizyt, powinien jak najszybciej zadzwonić do lekarza lub pielęgniarki, aby umówić się na wizytę w innym terminie.

Lekarz lub pielęgniarka podejmą decyzję o sposobie kontynuacji leczenia.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sarclisa**

Lek Sarclisa będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. W razie przypadkowego podania pacjentowi za dużej ilości leku (przedawkowania) lekarz będzie leczyć i monitorować działania niepożądane.

#### **Przerwanie stosowania leku Sarclisa**

Nie należy przerywać leczenia lekiem Sarclisa bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lekarz omówi działania niepożądane leku Sarclisa z pacjentem i wyjaśni, jakie zagrożenia i korzyści są związane ze stosowaniem tego leku.

Personel szpitalny będzie dokładnie monitorować stan pacjenta w trakcie leczenia. Należy natychmiast powiedzieć personelowi, jeśli pacjent zauważy u siebie dowolne z wymienionych poniżej działań niepożądanych.

**Reakcje związane z wlewem - występują bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):**

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent źle się poczuje w trakcie wlewu leku Sarclisa lub po jego zakończeniu.**

Do ciężkich objawów reakcji związanej z wlewem należą:

- wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie)
- uczucie braku tchu
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna występująca u nie więcej niż 1 na 100 osób) z trudnościami w oddychaniu i obrzękiem twarzy, ust, gardła, warg lub języka



Do najczęstszych objawów reakcji związanej z wlewem należą:

- uczucie braku tchu
- kaszel
- dreszcze
- nudności

W trakcie wlewu mogą też wystąpić inne działania niepożądane. Lekarz lub pielęgniarka mogą zdecydować o tymczasowym przerwaniu, spowolnieniu, bądź też całkowitym zakończeniu wlewu leku Sarclisa. Mogą też podać pacjentowi dodatkowe leki w celu leczenia objawów i zapobiegania powikłaniom.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent źle się poczuje w trakcie lub po zakończeniu wlewu leku Sarclisa.

### **Inne działania niepożądane**

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej:

**Bardzo często** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- zmniejszona liczba niektórych krwinek białych (granulocytów obojętnochłonnych lub limfocytów), które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń
- zmniejszona liczba płytek krwi (małopłytkowość) – należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią nietypowe siniaki lub krwawienia
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zakażenie dróg oddechowych (np. nosa, zatok lub gardła)
- biegunka
- zapalenie oskrzeli
- uczucie braku tchu
- nudności
- gorączka ze znacznym zmniejszeniem liczby krwinek białych (neutropenia z gorączką) (więcej informacji, patrz punkt 2)
- wymioty
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- zmęczenie (znużenie)

**Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaburzenia serca, które mogą objawiać się jako trudności w oddychaniu, kaszel lub obrzęk nóg, jeśli lek Sarclisa jest podawany z karfilzomibem i deksametazonem
- zmniejszenie łaknienia
- zmniejszenie masy ciała
- nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków)
- półpasiec

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Sarclisa

Lek Sarclisa będzie przechowywany w szpitalu lub poradni.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka usuną wszelkie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Sarclisa

- Substancją czynną leku Sarclisa jest izatuksymab.
- 1 ml koncentratu zawiera 20 mg izatuksymabu.
- Każda fiolka koncentratu zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu albo 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: sacharoza, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Sarclisa i co zawiera opakowanie

Lek Sarclisa jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to bezbarwny do lekko żółtego płyn, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych. Lek Sarclisa jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym 1 lub 3 szklane fiolki.

### Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francja

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Danmark**

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

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolki produktu leczniczego SARCLISA są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Roztwór do infuzji musi zostać przygotowany w warunkach aseptycznych i być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

#### Przygotowanie i podawanie produktu leczniczego SARCLISA

- Obliczyć wymaganą dawkę (w mg) koncentratu produktu leczniczego SARCLISA i ustalić liczbę fiolek potrzebnych do podania dawki 10 mg/kg mc., na podstawie masy ciała pacjenta. Może być konieczne użycie więcej niż jednej fiołki.
- Sprawdzić wzrokowo koncentrat produktu leczniczego SARCLISA przed rozcieńczeniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy roztworu.
- Usunąć objętość równą wymaganej objętości koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z worka zawierającego 250 ml środka rozcieńczającego - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 5%.
- Pobrać odpowiednią objętość koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z fiołki i rozcieńczyć ją w 250 ml worku infuzyjnym z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 5%.  
Worek infuzyjny musi być wykonany z poliolefin (PO), polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z di-(2-etyloheksylo)-ftalanem (DEHP) lub octanu etylowo-winylowego (EVA).
- Delikatnie odwrócić worek w celu zmieszania rozcieńczonego roztworu. Nie wstrząsać.
- Podawać roztwór do infuzji dożylnie z użyciem zestawu do infuzji dożylnych [z PE, PVC z lub bez DEHP, polibutadienu (PBD) lub poliuretanu (PU)] z wbudowanym filtrem o średnicy porów wynoszącej 0,22 mikrona [z polieterosulfonu (PES), polisulfonu lub nylonu].
- Podawać roztwór do infuzji przez okres, którego długość zależy od szybkości wlewu (patrz punkt 4.2 ChPL).
- Przygotowany roztwór do infuzji produktu leczniczego SARCLISA należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- Nie jest konieczna ochrona przed światłem przygotowanego worka infuzyjnego w standardowym otoczeniu oświetlonym sztucznym światłem.
- Roztwór produktu leczniczego SARCLISA nie należy podawać przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych równocześnie z innymi lekami.
- Usunąć wszystkie niezużyte porcje roztworu. Wszystkie materiały używane do rozcieńczania i podawania produktu leczniczego należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami.