

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg isatuximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος (100 mg/5 mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος (500 mg/25 mL).

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που παρασκευάζεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινέζικου Κρικητού, CHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, το οποίο ουσιαστικά δεν περιέχει ορατά σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SARCLISA ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.
- σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το SARCLISA θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχουν διαθέσιμα μέσα ανάνηψης.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Πριν από την έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χρησιμοποιείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση:

- Δεξαμεθαζόνη 40 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή 20 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab και πομαλιδομίδη, Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ενδοφλεβίως τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και/ή του carfilzomib και από στόματος τις άλλες ημέρες): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab και carfilzomib.

- Ακεταμινοφαίνη 650 mg έως 1.000 mg από στόματος (ή ισοδύναμο).
- Διφαινυδραμίνη 25 mg έως 50 mg ενδοφλεβίως ή από στόματος (ή ισοδύναμο [π.χ., σετιριζίνη, προμεθαζίνη, δεξχλωρφαινιραμίνη]). Προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση τουλάχιστον για τις πρώτες 4 εγχύσεις.

Η παραπάνω συνιστώμενη δόση της δεξαμεθαζόνης (χορηγούμενη από στόματος ή ενδοφλεβίως) αντιστοιχεί στη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί μόνο μία φορά πριν από την έγχυση, στα πλαίσια της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής και της βασικής θεραπείας, πριν από τη χορήγηση του isatuximab και της πομαλιδομίδης και πριν από τη χορήγηση του isatuximab και του carfilzomib.

Οι συνιστώμενοι παράγοντες της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να χορηγούνται 15-60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του SARCLISA. Για τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αντίδραση στην έγχυση κατά τις πρώτες 4 χορηγήσεις του SARCLISA μπορεί να επανεξεταστεί η ανάγκη για λήψη προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής στις επόμενες χορηγήσεις.

Διαχείριση της ουδετεροπενίας

Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών (π.χ., G-CSF) για την άμβλυνση του κινδύνου ουδετεροπενίας. Σε περίπτωση εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 4, η χορήγηση του SARCLISA θα πρέπει να καθυστερεί έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων βελτιωθεί σε τουλάχιστον $1,0 \times 10^9/L$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του SARCLISA είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-Pd) ή σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd), σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη

Κύκλοι	Δοσολογικό σχήμα
Κύκλος 1	Ημέρες 1, 8, 15 και 22 (κάθε εβδομάδα)
Κύκλος 2 και εφεξής	Ημέρες 1, 15 (κάθε 2 εβδομάδες)

Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από μία περίοδο 28 ημερών. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να τηρείται προσεκτικά. Σε περίπτωση παράλειψης μιας προγραμματισμένης δόσης του SARCLISA, χορηγήστε τη δόση το συντομότερο δυνατό και προσαρμόστε το χρονοδιάγραμμα της θεραπείας αναλόγως, διατηρώντας το μεσοδιάστημα των θεραπειών.

Προσαρμογές της δόσης

Δεν συνιστάται μείωση της δόσης του SARCLISA.

Προσαρμογές της χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εάν οι ασθενείς εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω).

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής και την κλινική ασφάλεια, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το SARCLISA προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ρυθμοί έγχυσης

Μετά την αραιώση, η έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 παρακάτω (βλ. παράγραφο 5.1). Η σταδιακή κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο μόνο επί απουσίας αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

Πίνακας 2: Ρυθμοί έγχυσης κατά τη χορήγηση του SARCLISA

	Όγκος αραιώσης	Αρχικός ρυθμός	Απουσία αντίδρασης στην έγχυση	Ρυθμός αύξησης	Μέγιστος ρυθμός
Πρώτη έγχυση	250 mL	25 mL/ώρα	Για 60 λεπτά	25 mL/ώρα κάθε 30 λεπτά	150 mL/ώρα
Δεύτερη έγχυση	250 mL	50 mL/ώρα	Για 30 λεπτά	50 mL/ώρα για 30 λεπτά, εν συνεχεία αύξηση κατά 100 mL/ώρα	200 mL/ώρα
Επόμενες εγχύσεις	250 mL	200 mL/ώρα	—	—	200 mL/ώρα

Προσαρμογές της χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εάν οι ασθενείς εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4)

- Σε ασθενείς που χρήζουν παρέμβασης (Βαθμού 2, μέτριες αντιδράσεις στην έγχυση), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της έγχυσης και μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον συμπτωματικά φαρμακευτικά προϊόντα. Μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε βαθμό ≤ 1 (ήπιες), η έγχυση του SARCLISA μπορεί να συνεχιστεί στο ήμισυ του αρχικού ρυθμού έγχυσης υπό στενή παρακολούθηση και υποστηρικτική φροντίδα,

αναλόγως των αναγκών. Εάν τα συμπτώματα δεν επανεμφανιστούν μετά από 30 λεπτά, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί στον αρχικό ρυθμό και στη συνέχεια να αυξάνεται σταδιακά, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

- Εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν ταχέως ή δεν βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 μετά τη διακοπή της έγχυσης του SARCLISA, εμμένουν ή επιδεινωθούν παρά την χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών προϊόντων, ή απαιτούν νοσηλεία, ή είναι απειλητικά για τη ζωή, η θεραπεία με το SARCLISA θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να χορηγείται πρόσθετη υποστηρικτική θεραπεία, αναλόγως των αναγκών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Αντιδράσεις στην έγχυση, κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, έχουν παρατηρηθεί στο 38,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με SARCLISA στη μελέτη ICARIA-MM και στο 45,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd στη μελέτη IKEMA (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη ICARIA-MM, όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση άρχισαν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του SARCLISA και υποχώρησαν την ίδια ημέρα στο 98% των εγχύσεων. Τα πιο συχνά συμπτώματα μίας αντίδρασης στην έγχυση περιελάμβαναν δύσπνοια, βήχα, ρίγη και ναυτία. Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν υπέρταση, δύσπνοια και βρογχόσπασμο. Στη μελέτη IKEMA, οι αντιδράσεις στην έγχυση εμφανίστηκαν την ημέρα της έγχυσης στο 99,2% των επεισοδίων. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd, το 94,4% εκείνων που εμφάνισαν αντίδραση στην έγχυση (IR) την εμφάνισαν κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση απέδραμαν. Τα πιο συχνά συμπτώματα μίας αντίδρασης στην έγχυση περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση, έμετο και ναυτία. Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν υπέρταση και δύσπνοια (βλ. παράγραφο 4.8).

Για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση, στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έγχυση του SARCLISA με ακεταμινοφαίνη, διφαινυδραμίνη ή ισοδύναμο. Η δεξαμεθαζόνη προορίζεται για χρήση τόσο ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή όσο και ως αγωγή για το μυέλωμα (βλ. παράγραφο 4.2). Τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης του SARCLISA. Όταν απαιτείται, διακόψτε την έγχυση του SARCLISA και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν τα συμπτώματα δεν παρουσιάσουν βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 μετά την διακοπή της έγχυσης του SARCLISA, εμμένουν ή επιδεινωθούν παρά τη χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών προϊόντων, απαιτούν νοσηλεία ή είναι απειλητικά για τη ζωή, διακόψτε οριστικά το SARCLISA και ξεκινήστε κατάλληλη αντιμετώπιση.

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd, ουδετεροπενία εμφανίστηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 96,1% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια ⁽¹⁾ στο 46,7% των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 που αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή εμφανίστηκε στο 84,9% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 45,4% των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 30,3% των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει 11,8% εμπύρετη ουδετεροπενία και 25,0% ουδετεροπενικές λοιμώξεις. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd, ουδετεροπενία εμφανίστηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 54,8% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια ⁽¹⁾ στο 4,5% των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 που αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή εμφανίστηκε στο 19,2% των ασθενών (με 17,5% Βαθμού 3 και 1,7% Βαθμού 4) και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 4,0% των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές

παρατηρήθηκαν στο 2,8% των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει 1,1% εμπύρετη ουδετεροπενία και 1,7% ουδετεροπενικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται περιοδική παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του SARCLISA. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστερήσεων της δόσης του SARCLISA και χρήσης παραγόντων διέγερσης αποικιών (π.χ., G-CSF) για την άμβλυνση του κινδύνου ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.2).

(1) Οι αιματολογικές εργαστηριακές τιμές καταγράφηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο εάν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας και/ή τροποποίηση της δόσης και/ή πληρούσαν κριτήριο σοβαρότητας.

Λοίμωξη

Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων βαθμού ≥ 3 , κυρίως πνευμονία, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και βρογχίτιδας, έχει εμφανιστεί με το SARCLISA (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που λαμβάνουν SARCLISA θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης και θα πρέπει να ξεκινάει η κατάλληλη καθιερωμένη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντιβιοτικής και αντι-ικτής προφύλαξης.

Συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Στην ICARIA-MM, συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPMs) αναφέρθηκαν σε 6 ασθενείς (3,9%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd και σε 1 ασθενή (0,7%) που έλαβε θεραπεία με Pd, και περιελάμβαναν καρκίνο σε 4 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd και σε 1 ασθενή που έλαβε θεραπεία με Pd (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος. Στην IKEMA, SPMs αναφέρθηκαν σε 13 ασθενείς (7,3%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 6 ασθενείς (4,9%) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Οι SPMs ήταν καρκίνοι του δέρματος σε 9 ασθενείς (5,1%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 3 ασθενείς (2,5%) που έλαβαν θεραπεία με Kd και συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος σε 5 ασθενείς (2,8%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 4 ασθενείς (3,3%) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Ένας ασθενής (0,6%) στην ομάδα Isa-Kd και ένας ασθενής (0,8%) στην ομάδα Kd είχαν καρκίνο του δέρματος και συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με καρκίνο του δέρματος συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος. Οι συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος διαγνώστηκαν εντός 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας σε 3 ασθενείς (1,7%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 2 ασθενείς (1,6%) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Η συνολική επίπτωση των SPMs στο σύνολο των ασθενών που εκτέθηκαν στο SARCLISA είναι 3,6%. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της IMWG για την εμφάνιση SPMs και την έναρξη της θεραπείας, όπως ενδείκνυται.

Επίδραση στους ορολογικούς ελέγχους (έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης)

Το isatuximab συνδέεται στο CD38 στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετική έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs). Για την αποφυγή πιθανών προβλημάτων με τη μετάγγιση RBC, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SARCLISA θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσδιορισμό της ομάδας αίματος και δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων (screening) πριν από την πρώτη έγχυση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού πριν από την έναρξη της θεραπείας με SARCLISA σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Εάν η θεραπεία με SARCLISA έχει ήδη ξεκινήσει, θα πρέπει να ενημερωθεί η τράπεζα αίματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τον θεωρητικό κίνδυνο αιμόλυσης. Αν απαιτείται επειγόντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/Rh-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος (βλ. παράγραφο 4.5). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά το χρονικό διάστημα για το οποίο μπορεί να επιμείνει η αλληλεπίδραση με την έμμεση δοκιμασία Coombs μετά την τελευταία έγχυση του SARCLISA. Με βάση την ημίσεια ζωή του isatuximab, η προκαλούμενη από το isatuximab θετικότητα στην έμμεση δοκιμασία Coombs αναμένεται να επιμείνει για περίπου 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση.

Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάππα που μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M πρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια του προσδιορισμού της πλήρους ανταπόκρισης σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάππα. Για τον καθορισμό της επίδρασης εξετάστηκαν είκοσι δύο ασθενείς στο σκέλος του Isa-Pd που πληρούσαν τα κριτήρια για πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) και είχαν μόνο υπολειμματική θετικότητα στη δοκιμασία ανοσοκαθήλωσης. Τα δείγματα ορού από αυτούς τους ασθενείς εξετάστηκαν με φασματογραφία μάζας για τον διαχωρισμό του σήματος του isatuximab από το σήμα της M πρωτεΐνης του μυελώματος. Στο σκέλος Isa-Kd, από τους 27 ασθενείς που εντοπίστηκαν με πιθανή επίδραση και εξετάστηκαν με φασματογραφία μάζας στο επίπεδο ευαισθησίας της δοκιμασίας ανοσοκαθήλωσης (25 mg/dL), 15 ασθενείς με μη πλήρη ανταπόκριση (non-CR) σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανταπόκρισης (IRC) δεν εμφάνισαν ανιχνεύσιμη υπολειμματική M πρωτεΐνη του μυελώματος. Μεταξύ αυτών των 15 ασθενών, 11 ασθενείς είχαν πλασματοκύτταρα <5% στον μυελό των οστών. Αυτό δείχνει ότι 11 επιπλέον ασθενείς από τους 179 ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd (6,1%) θα μπορούσαν να έχουν CR ως βέλτιστη ανταπόκριση οδηγώντας σε πιθανό ποσοστό CR 45,8% (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα στον πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας ≥ 85 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το isatuximab δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης ή του carfilzomib, ή αντιστρόφως.

Επίδραση σε ορολογικούς ελέγχους

Επειδή η πρωτεΐνη CD38 εκφράζεται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το isatuximab, ένα anti-CD38 αντίσωμα, μπορεί να επηρεάσει τους ορολογικούς ελέγχους της τράπεζας αίματος με δυνητικά ψευδώς θετικές αντιδράσεις στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (έμμεσες δοκιμασίες Coombs), τις δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων (screening), τις δοκιμασίες ταυτοποίησης αντισωμάτων και τις δοκιμασίες διασταύρωσης αντι-ανθρώπινης σφαιρίνης (AHG) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με isatuximab (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του isatuximab, ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μέθοδοι. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT.

Επίδραση στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωσης

Το isatuximab μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της M πρωτεΐνης και θα μπορούσε να επηρεάσει την ακριβή ταξινόμηση της ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με isatuximab θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του isatuximab σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το isatuximab. Είναι

γνωστό ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G1 διαπερνούν τον πλακούντα μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Δεν συνιστάται η χρήση του isatuximab σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το isatuximab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες λίγες ημέρες μετά τη γέννηση και στη συνέχεια η συγκέντρωσή τους μειώνεται σε χαμηλά επίπεδα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη σύντομη αυτή περίοδο αμέσως μετά τη γέννηση. Για αυτή τη συγκεκριμένη περίοδο, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το isatuximab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Στη συνέχεια, το isatuximab θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν χρειάζεται από κλινική άποψη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο και σε ζώα για τον προσδιορισμό της δυνητικής επίδρασης του isatuximab στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3).

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το isatuximab, ανατρέξτε στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το SARCLISA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στη μελέτη ICARIA-MM, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) είναι ουδετεροπενία (46,7%), αντιδράσεις στην έγχυση (38,2%), πνευμονία (30,9%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (28,3%), διάρροια (25,7%) και βρογχίτιδα (23,7%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 61,8% των ασθενών που έλαβαν Isa-Pd. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πνευμονία (25,7%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (6,6%). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 7,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd. Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 7,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd (αυτές που εμφανίστηκαν σε πάνω από 1% των ασθενών ήταν πνευμονία στο 1,3% των ασθενών και άλλες λοιμώξεις στο 2,0% των ασθενών).

Στη μελέτη IKEMA, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) είναι αντιδράσεις στην έγχυση (45,8%), υπέρταση (36,7%), διάρροια (36,2%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (36,2%), πνευμονία (28,8%), κόπωση (28,2%), δύσπνοια (27,7%), αϋπνία (23,7%), βρογχίτιδα (22,6%) και οσφυαλγία (22,0%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 59,3% των ασθενών που έλαβαν Isa-Kd. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (21,5%). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 8,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd (αυτές που εμφανίστηκαν σε πάνω από 1% των ασθενών ήταν πνευμονία και καρδιακή ανεπάρκεια, αμφοτέρως σε 1,1% των ασθενών).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται χρησιμοποιώντας τους όρους των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI, του COSTART και του MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), «μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση

τα διαθέσιμα δεδομένα)». Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τους 152 ασθενείς που έλαβαν Isa-Pd με διάμεση διάρκεια έκθεσης 41 εβδομάδες στη μελέτη ICARIA-MM (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 3^a : Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (ICARIA-MM)

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Προτιμώμενος Όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Συχνότητα (%) (N=152)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^{b c}	Πολύ συχνές	47 (30,9)	40 (26,3)
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού*	Πολύ συχνές	43 (28,3)	5 (3,3)
	Βρογχίτιδα*	Πολύ συχνές	36 (23,7)	5 (3,3)
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος	Συχνές	4 (2,6)	2 (1,3)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^d	Πολύ συχνές	71 (46,7)	70 (46,1)
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	18 (11,8)	18 (11,8)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη*	Συχνές	15 (9,9)	2 (1,3)
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	7 (4,6)	3 (2,0)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Πολύ συχνές	23 (15,1)	6 (3,9)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*	Πολύ συχνές	39 (25,7)	3 (2,0)
	Ναυτία*	Πολύ συχνές	23 (15,1)	0

	Έμετος*	Πολύ συχνές	18 (11,8)	2 (1,3)
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο*	Συχνές	10 (6,6)	0
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση ^c	Πολύ συχνές	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Μόνο οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) αναφέρονται στον Πίνακα 3. Οι εργαστηριακές αιματολογικές τιμές αναφέρονται στον Πίνακα 4.

^b Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, πνευμονία, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία ιογενής, πνευμονία βακτηριακή, λοίμωξη από αιμόφιλο, λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από μύκητες και πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*.

^c Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

^d Οι εργαστηριακές αιματολογικές τιμές καταγράφηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) μόνο εάν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ή/και τροποποίηση της δόσης ή πληρούσαν κριτήριο σοβαρότητας.

* Καμία βαθμού 4

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τους 177 ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd με διάμεση διάρκεια έκθεσης 80,0 εβδομάδες στη μελέτη IKEMA (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 4^a: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (IKEMA)

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Προτιμώμενος Όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Συχνότητα (%) (N=177)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^{b c}	Πολύ συχνές	28,8%	20,9
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού*	Πολύ συχνές	36,2%	3,4%
	Βρογχίτιδα*	Πολύ συχνές	22,6%	2,3%
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση*	Πολύ συχνές	36,7%	20,3%
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Καρκίνοι του δέρματος*	Συχνές	5,1%	0,6%
	Συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνους του δέρματος	Συχνές	3,4 %	1,7%
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^d	Συχνές	4,5%	4,0%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του	Δύσπνοια*	Πολύ συχνές	27,7%	5,1%
	Βήχας*	Πολύ συχνές	19,8%	0%

Θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*	Πολύ συχνές	36,2%	2,8%
	Έμετος*	Πολύ συχνές	15,3%	1,1%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση*	Πολύ συχνές	28,2%	3,4%
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση ^{c*}	Πολύ συχνές	45,8%	0,6%

^a Μόνο οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) αναφέρονται στον Πίνακα 4. Οι εργαστηριακές αιματολογικές τιμές αναφέρονται στον Πίνακα 6.

^b Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από λεγιονέλλα, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, ιογενής πνευμονία και πνευμονική σήψη.

^c Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

^d Οι αιματολογικές εργαστηριακές τιμές καταγράφηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) μόνο εάν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ή/και τροποποίηση της δόσης ή πληρούσαν κριτήριο σοβαρότητας.

* Καμία βαθμού 4 ή 5.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις στην έγχυση

Στη μελέτη ICARIA-MM, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 58 ασθενείς (38,2%) που έλαβαν θεραπεία με SARCLISA. Όλοι οι ασθενείς με αντιδράσεις στην έγχυση, τις εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της 1^{ης} έγχυσης του SARCLISA, ενώ 3 ασθενείς (2,0%) εμφάνισαν επίσης αντιδράσεις στην έγχυση κατά τη 2^η έγχυση και 2 ασθενείς (1,3%) κατά την 4^η έγχυση. Αντιδράσεις στη έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 3,9%, Βαθμού 2 στο 31,6%, Βαθμού 3 στο 1,3% και Βαθμού 4 στο 1,3% των ασθενών. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 98% των εγχύσεων. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση Βαθμού 3 ή 4 περιελάμβαναν δύσπνοια, υπέρταση και βρογχόσπασμο.

Η επίπτωση της προσωρινής διακοπής της έγχυσης λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 28,9%. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης ήταν 55 λεπτά.

Διακοπή της θεραπείας λόγω αντίδρασης στην έγχυση αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε Isa-Pd.

Στη μελέτη IKEMA, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 81 ασθενείς (45,8%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Αντιδράσεις στην έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 13,6%, Βαθμού 2 στο 31,6% και Βαθμού 3 στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 73,8% των επεισοδίων στους ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd και σε πάνω από 2 ημέρες στο 2,5% των επεισοδίων στους ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση Βαθμού 3 περιελάμβαναν δύσπνοια και υπέρταση. Το ποσοστό των ασθενών με προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 29,9%. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab ήταν 63 λεπτά. Η θεραπεία με isatuximab διεκόπη στο 0,6% των ασθενών λόγω αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Λοιμώξεις

Στη μελέτη ICARIA-MM, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 42,8%. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το βαθμό 3 να καταγράφεται στο 21,7% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με το 16,1% των ασθενών της ομάδας Pd, και με το βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,3% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με το 2,7% των ασθενών της ομάδας Pd. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω λοίμωξης αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών της

ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με 5,4% των ασθενών της ομάδας Pd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 3,3% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd και στο 4,0% των ασθενών της ομάδας Pd. Στη μελέτη IKEMA, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 38,4%. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το Βαθμό 3 να καταγράφεται στο 15,8% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με το 10,7% στην ομάδα Kd και με το Βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,4% των ασθενών της ομάδας Isa-Kd σε σύγκριση με το 2,5% στην ομάδα Kd. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά λόγω λοίμωξης στο 2,8% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με το 4,9% στην ομάδα Kd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 2,3% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 0,8% των ασθενών στην ομάδας Kd (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη IKEMA, καρδιακή ανεπάρκεια (περιλαμβάνονται καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και πνευμονικό οίδημα) αναφέρθηκε στο 7,3% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd (4,0% Βαθμού ≥ 3) και στο 6,6% των ασθενών στην ομάδα Kd (4,1% Βαθμού ≥ 3). Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 4,0% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 3,3% των ασθενών στην ομάδα Kd. Καρδιακή ανεπάρκεια με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd, ενώ δεν αναφέρθηκε στην ομάδα Kd (βλ. τρέχουσες πληροφορίες συνταγογράφησης για το carfilzomib).

Αιματολογικές εργαστηριακές τιμές

Πίνακας 5: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (ICARIA-MM)

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη n(%) (N=152)			Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη n(%) (N=147)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Ουδετεροπενία	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Λεμφοπενία	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Θρομβοπενία	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

Πίνακας 6: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη έναντι carfilzomib και δεξαμεθαζόνης (IKEMA)

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=177)			Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=122)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Ουδετεροπενία	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Λεμφοπενία	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=177)			Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=122)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Θρομβοπενία	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

Ανοσογονικότητα

Σε 9 κλινικές μελέτες στο πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) με isatuximab ως μονοθεραπεία και ως θεραπεία συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένων της μελέτης ICARIA-MM και της μελέτης IKEMA (N=1.018), η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ADA ήταν 1,9%. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση των ADA στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του isatuximab.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία με το isatuximab σε κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβιες δόσεις isatuximab έως 20 mg/kg.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με SARCLISA. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθείστε τον ασθενή για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και λάβετε αμέσως όλα τα κατάλληλα μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC38.

Μηχανισμός δράσης

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα προερχόμενο από IgG1, το οποίο συνδέεται σε έναν ειδικό εξωκυττάριο επίτοπο του υποδοχέα CD38. Το CD38 είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

In vitro, το isatuximab δρα μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από την Fc της IgG όπως: εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP) και εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDC). Επιπλέον, το isatuximab μπορεί επίσης να προκαλέσει θάνατο των κυττάρων του όγκου προκαλώντας απόπτωση μέσω ενός μηχανισμού που δεν εξαρτάται από την Fc.

In vitro, το isatuximab αναστέλλει την ενζυμική δράση του CD38 η οποία καταλύει τη σύνθεση και την υδρόλυση της κυκλικής ADP-ριβόζης (cADPR), ενός παράγοντα κινητοποίησης του ασβεστίου. Το isatuximab αναστέλλει την παραγωγή cADPR από το εξωκυττάριο νικοτιναμυδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD) στα κύτταρα πολλαπλού μυελώματος.

In vitro, το isatuximab μπορεί να ενεργοποιήσει τα NK κύτταρα επί απουσίας νεοπλασματικών κυττάρων-στόχων θετικών στο CD38.

In vivo, παρατηρήθηκε μείωση του απόλυτου αριθμού του συνόλου των CD16⁺ και CD56⁺ NK κυττάρων, των CD19⁺ Β-κυττάρων, των CD4⁺ Τ-κυττάρων και T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) στο περιφερικό αίμα ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με isatuximab.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, η μονοθεραπεία με SARCLISA οδήγησε σε κλωνική επέκταση του φάσματος των υποδοχέων Τ-κυττάρων, ενδεικτική επίκτητης ανοσολογικής ανταπόκρισης.

Ο συνδυασμός isatuximab και πομαλιδομίδης *in vitro* ενισχύει την κυτταρική λύση των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος που εκφράζουν το CD38 από δραστικά κύτταρα (ADCC), καθώς και με άμεση θανάτωση των κυττάρων του όγκου σε σύγκριση με εκείνη του isatuximab μεμονωμένα. Ζωικά πειράματα *in vivo* στα οποία χρησιμοποιήθηκε ανθρώπινο μοντέλο ξενομοσχεύματος πολλαπλού μυελώματος σε ποντικούς έδειξαν ότι ο συνδυασμός isatuximab και πομαλιδομίδης οδηγεί σε ενισχυμένη αντινεοπλασματική δράση σε σύγκριση με τη δράση του isatuximab ή της πομαλιδομίδης μεμονωμένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ICARIA-MM (EFC14335)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην ICARIA-MM (EFC14335), μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας ή εντός 60 ημερών μετά το τέλος της. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο αποκλείστηκαν.

Συνολικά 307 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (Isa-Pd, 154 ασθενείς) ή πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (Pd, 153 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 εβδομάδων έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Η πομαλιδομίδα 4 mg χορηγήθηκε από στόματος μία φορά την ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη (χορηγούμενη από στόματος/ενδοφλεβίως) 40 mg (20 mg για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών) χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, με ορισμένες μικρές διαφορές. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος 3686) και το 19,9% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 35,7% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 45,1% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 1 στο 53,9% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 44,4% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης και 2 στο 10,4% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 10,5% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 10,4% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab έναντι 10,5% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης εντάχθηκαν στη μελέτη με ιστορικό ΧΑΠ ή άσθματος και 38,6% έναντι 33,3% των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min/1,73 m²) εντάχθηκαν στο σκέλος του isatuximab έναντι του σκέλους του φαρμάκου σύγκρισης, αντίστοιχα. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την έναρξη στη μελέτη ήταν I στο 37,5% (41,6% στο σκέλος του isatuximab και 33,3% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), II στο 35,5% (34,4% στο σκέλος του isatuximab και στο 36,6% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και III στο 25,1% (22,1% στο σκέλος του isatuximab και στο 28,1% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών. Συνολικά, το 19,5% των ασθενών (15,6% στο σκέλος του isatuximab και 23,5% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την έναρξη στη μελέτη, del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 12,1% (9,1% στο σκέλος του isatuximab και 15,0% στο σκέλος του

φαρμάκου σύγκρισης), στο 8,5% (7,8% στο σκέλος του isatuximab και 9,2% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και στο 1,6% (0,6% στο σκέλος του isatuximab και 2,6% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών, αντίστοιχα.

Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 3 (εύρος 211). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και το 56,4% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλειοψηφία των ασθενών (92,5%) ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, το 75,9% σε αναστολέα πρωτεασώματος και το 72,6% σε αμφότερες τις θεραπείες με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και αναστολέα πρωτεασώματος και το 59% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή θεραπείας.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 41,0 εβδομάδες στην ομάδα Isa-Pd σε σύγκριση με 24,0 εβδομάδες στην ομάδα Pd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ICARIA-MM. Η βελτίωση της PFS αντιπροσώπευε 40,4% μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία Isa-Pd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS στις Εικόνες 1 και 2:

Πίνακας 7: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N =154	Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 153
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^{a,b}		
Διάμεση (μήνες) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Αναλογία κινδύνου ^c [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος <u>log-rank</u>) ^ε	0,0010	
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης^d Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95%]	2,795 [1,715-4,562]	

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N =154	Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 153
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Απόλυτα πλήρης ανταπόκριση (sCR) + Πλήρης ανταπόκριση (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR ή καλύτερη n(%) [95% CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95%]	5,026 [2,514-10,586]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Διάρκεια Ανταπόκρισης^{f *} Διάμεση τιμή σε μήνες [95% CI] ^g	13,27 [10,612-ΔΕ]	11,07 [8,542-ΔΕ]

^a Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική ανασκόπηση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

^b Για τους ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου ή θάνατο πριν από την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων για την ανάλυση ή την ημερομηνία έναρξης της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα πραγματοποιήθηκε περικοπή κατά την ημερομηνία της τελευταίας έγκυρης αξιολόγησης της νόσου που δεν ανέδειξε εξέλιξη της νόσου και διεξήχθη πριν από την έναρξη της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα (εάν υφίστατο) ή την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο.

^c Διαστρωμάτωση με βάση την ηλικία (<75 ετών έναντι ≥75 ετών) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2 ή 3 έναντι >3) σύμφωνα με το IRT.

^d Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

^e Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^f Η διάρκεια της θεραπείας καθορίστηκε για τους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ≥PR (93 ασθενείς στο σκέλος του isatuximab και 54 ασθενείς στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης). Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

^g Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowley.

*Ημερομηνία περικοπής 11 Οκτωβρίου 2018. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης =11,60 μήνες. HR<1 ευνοεί το σκέλος Isa-Pd.

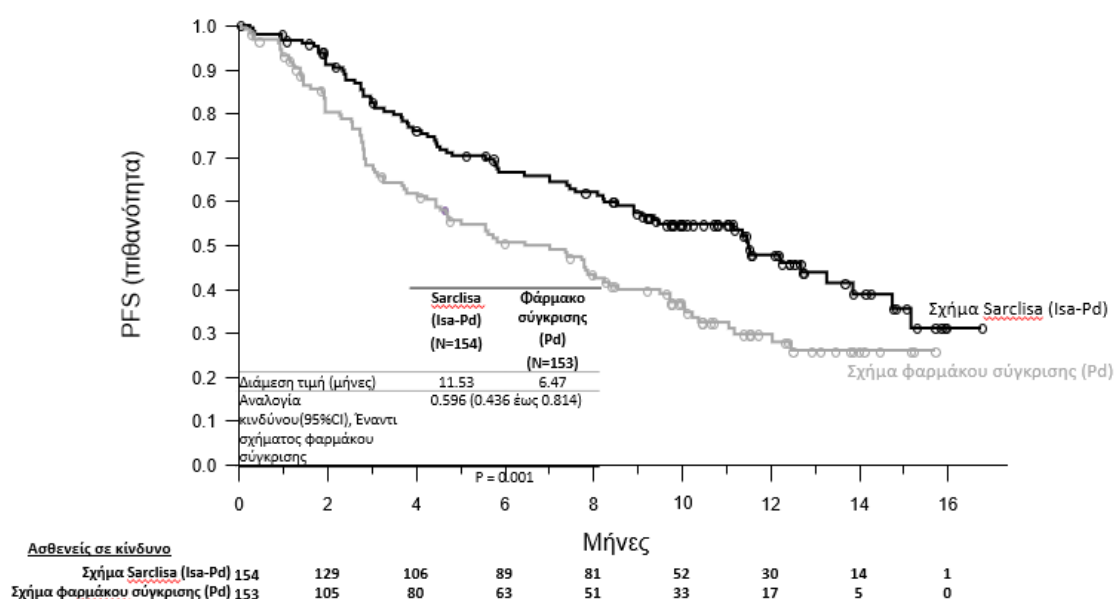
ΔΕ: δεν επετεύχθη

Στους ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου), η διάμεση PFS ήταν 7,49 (95% CI: 2,628 έως NC) στην ομάδα Isa-Pd και 3,745 (95% CI: 2,793 έναντι 7,885) στην ομάδα Pd (HR=0,655, 95% CI: 0,334 έως 1,283). Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα Isa-Pd παρατηρήθηκαν επίσης στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (HR=0,479, 95% CI: 0,242 έως 0,946), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR=0,635, 95% CI: 0,363 έως 1,110), με αρχική κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min/1,73 m² (HR=0,502, 95% CI: 0,297 έως 0,847), με > 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (HR=0,590, 95% CI: 0,356 έως 0,977), σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR=0,593, 95% CI: 0,431 έως 0,816) ή αναστολέα πρωτεασώματος (HR=0,578, 95% CI: 0,405 έως 0,824), καθώς και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή πριν από την ένταξη στη μελέτη (HR= 0,601, 95% CI: 0,436 έως 0,828).

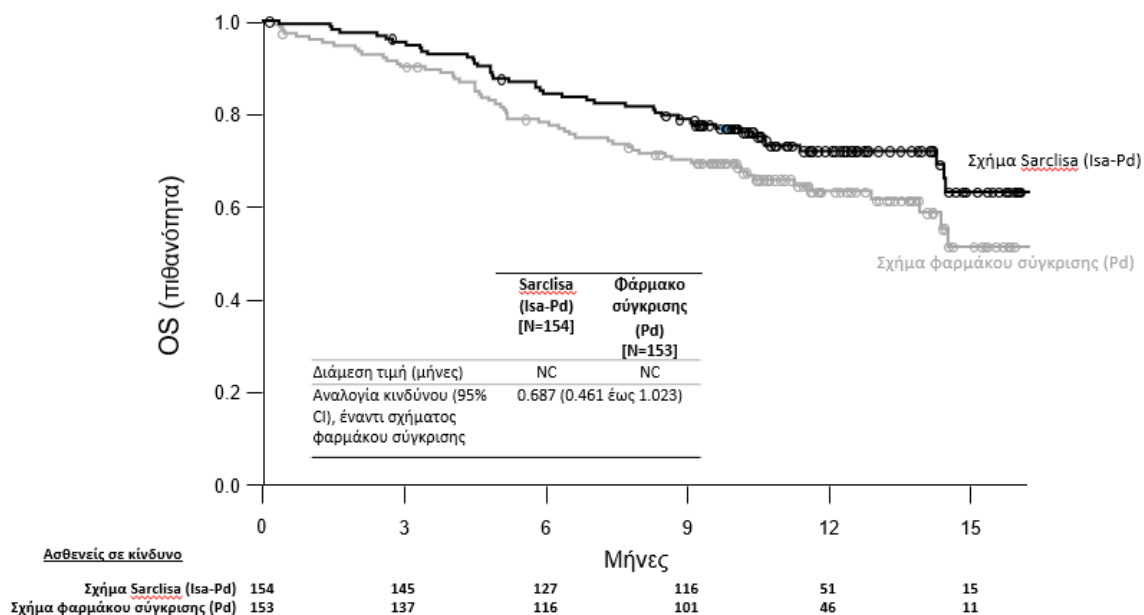
Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Isa-Pd σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με daratumumab (1 ασθενής στο σκέλος του isatuximab και κανένας ασθενής στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης).

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση στους ανταποκριθέντες ήταν 35 ημέρες στην ομάδα Isa-Pd έναντι 58 ημερών στην ομάδα Pd. Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 11,56 μήνες στην ομάδα Isa-Pd και 11,73 μήνες στην ομάδα Pd, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη σε καμία ομάδα θεραπείας. Η αναλογία κινδύνου για την OS ήταν 0,687 (95% CI: 0,4611,023, τιμή p=0,0631).

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM (αξιολόγηση μέσω IRC)



Εικόνα 2 – Καμπύλες Kaplan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 11 Οκτωβρίου 2018

Στη μελέτη ICARIA-MM (EFC14335), για την έγχυση του isatuximab χρησιμοποιήθηκε όγκος βασισμένος στο σωματικό βάρος. Η μέθοδος έγχυσης σταθερού όγκου, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2, αξιολογήθηκε στο Μέρος Β της μελέτης TCD14079 και οι προσομοιώσεις φαρμακοκινητικής επιβεβαίωσαν ελάχιστες διαφορές στη φαρμακοκινητική μετά από έγχυση χρησιμοποιώντας όγκο βασισμένο στο σωματικό βάρος του ασθενούς και έγχυση χρησιμοποιώντας σταθερό όγκο 250 mL (βλ. παράγραφο 5.2). Στο Μέρος Β της μελέτης TCD14079, δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ως προς την ασφάλεια ή διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε σύγκριση με την ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην IKEMA (EFC15246), μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με carfilzomib ή ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38 αποκλείστηκαν.

Συνολικά 302 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 για να λάβουν SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd, 179 ασθενείς) ή carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Kd, 123 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 ημερών έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Το carfilzomib χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση στη δόση των 20 mg/m² τις ημέρες 1 και 2, στη δόση των 56 mg/m² τις ημέρες 8, 9, 15 και 16 του κύκλου 1 και στη δόση των 56 mg/m² τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 των επόμενων κύκλων, καθένας από τους οποίους ήταν διάρκειας 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη (I.V. τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και/ή του carfilzomib και PO τις υπόλοιπες ημέρες) στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 33-90) και το 8,9% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 53,1% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και 59,3% στην ομάδα Kd, 1 στο 40,8% στην ομάδα Isa-Kd και 36,6% στην ομάδα Kd και 2 στο 5,6% στην ομάδα Isa-Kd και 4,1% στην ομάδα Kd και 3 στο 0,6% στην ομάδα Isa-Kd και σε 0% στην ομάδα Kd. Το ποσοστό των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) ήταν 24,0% στην ομάδα Isa-Kd έναντι 14,6% στην ομάδα Kd. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την έναρξη στη μελέτη ήταν I στο 53,0%, II στο 31,1% και III στο 15,2% των ασθενών. Το στάδιο σύμφωνα με το Αναθεωρημένο ISS (R-ISS) ήταν I στο 25,8%, II στο 59,6% και III στο 7,9% των ασθενών. Συνολικά, το 24,2% των ασθενών είχαν χρωσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την έναρξη στη μελέτη. Del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 11,3%, 13,9% και 2,0% των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, gain(1q21) υπήρχε στο 42,1% των ασθενών.

Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 2 (εύρος 1-4) και το 44,4% των ασθενών είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Συνολικά, το 89,7% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, το 78,1% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά (συμπεριλαμβανομένου του 43,4% που είχαν λάβει προηγουμένως λεναλιδομίδη) και το 61,3% είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Συνολικά, το 33,1% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, το 45,0% ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά (συμπεριλαμβανομένου του 32,8% που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη) και το 20,5% ήταν ανθεκτικοί σε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και ένα ανοσοτροποποιητικό.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80,0 εβδομάδες για την ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 61,4 εβδομάδες για την ομάδα Kd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης IKEMA. Η βελτίωση της PFS αντιπροσώπευε 46,9% μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS στην Εικόνα 3:

Πίνακας 8: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη έναντι carfilzomib και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N =179	Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 123
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^a Διάμεση (μήνες) [95% CI] Αναλογία κινδύνου ^b [95% CI] Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) ^b	ΔΕ [ΔΕ -ΔΕ]	19,15 [15,77-ΔΕ]
		0,531 [0,318-0,889] 0,0013
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης^c Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N =179	Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 123
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,3859	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	39,7%	27,6%
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	33,0%	28,5%
Μερική ανταπόκριση (PR)	14,0%	26,8%
VGPR ή καλύτερη (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687-0,6503]
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	0,0021	
CR^f [95% CI] ^d	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 έως 0,3643]
Ποσοστό αρνητικότητας ως προς την Ελάχιστη Υπολειμματική Νόσο^g [95% CI] ^d	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	0,0008	
Διάρκεια Ανταπόκρισης^h *(PR ή καλύτερη)		
Διάμεση τιμή σε μήνες [95% CI] ⁱ	ΔΕ [ΔΕ-ΔΕ]	ΔΕ [14,752-ΔΕ]
Αναλογία κινδύνου ^b [95% CI]	0,425 [0,269-0,672]	

^a Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική επανεξέταση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

^b Διαστρωμάτωση με βάση τον αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας (1 έναντι >1) και το R-ISS (I ή II έναντι III έναντι μη ταξινομημένου σταδίου) σύμφωνα με το IRT.

^c Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

^d Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^e Ονομαστική τιμή p.

^f Ο έλεγχος της CR πρόκειται να γίνει με τελική ανάλυση.

^g Με βάση επίπεδο ευαισθησίας 10⁻⁵ βάσει NGS στον πληθυσμό ITT.

^h Με βάση τους ανταποκριθέντες στον πληθυσμό ITT. Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

ⁱ Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowley.

* Ημερομηνία περικοπής 7 Φεβρουαρίου 2020. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης=20,73 μήνες. HR<1 ευνοεί το σκέλος Isa-Kd.

ΔΕ: δεν επετεύχθη.

Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα Isa-Kd παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου, HR = 0,724, 95% CI: 0,361 έως 1,451), με χρωμοσωμική ανωμαλία gain (1q21) (HR=0,569, 95% CI: 0,330 έως 0,981), σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (HR =0,429, 95% CI: 0,248 έως 0,742), με αρχικό eGFR(MDRD) <60 mL/min/1,73 m² (HR=0,273, 95% CI: 0,113 έως 0,660), με >1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας (HR=0,479, 95% CI:

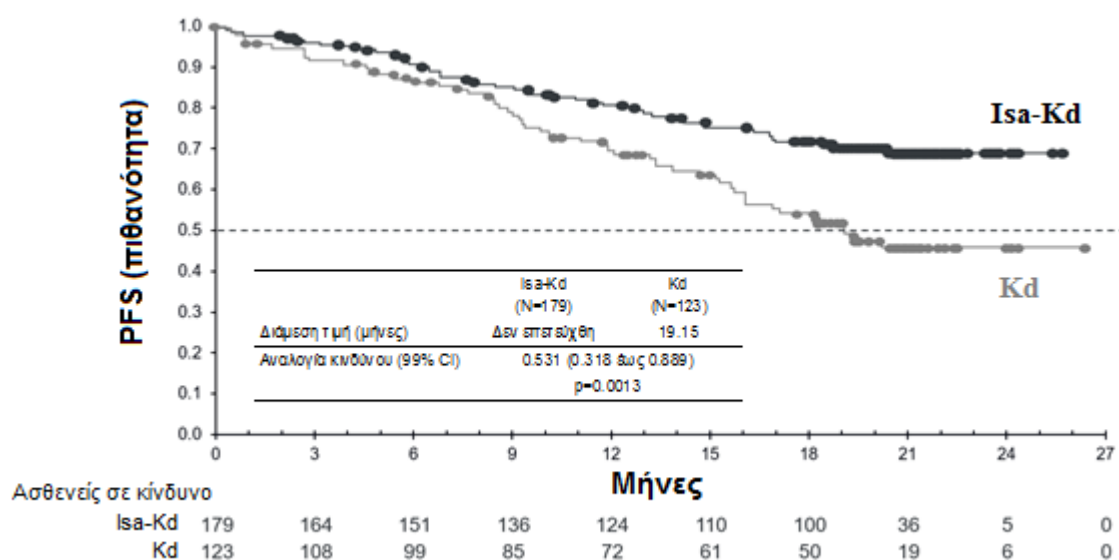
0,294 έως 0,778), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR=0,650, 95% CI: 0,295 έως 1,434) και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR=0,598, 95% CI: 0,339 έως 1,055).

Στην ανάλυση ευαισθησίας χωρίς περικοπή για περαιτέρω θεραπεία κατά του μυελώματος, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη (ΔΕ) στην ομάδα Isa-Kd έναντι 19,0 μηνών (95% CI: 15,38 έως ΔΕ) στην ομάδα Kd (HR=0,572, 99% CI: 0,354 έως 0,925, p=0,0025).

Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Isa-Kd σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με daratumumab (1 ασθενής στο σκέλος του isatuximab και κανένας ασθενής στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης).

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1,08 μήνες στην ομάδα Isa-Kd και 1,12 μήνες στην ομάδα Kd. Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 20,73 μήνες, το 17,3% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και το 20,3% των ασθενών στην ομάδα Kd κατέληξαν.

Εικόνα 3 – Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – IKEMA (αξιολόγηση μέσω IRC)



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2020.

Στους ασθενείς με eGFR (MDRD) <50 mL/min/1,73 m² κατά την έναρξη της μελέτης, πλήρης νεφρική ανταπόκριση (≥60 mL/min/1,73 m² σε ≥1 αξιολόγηση μετά την έναρξη) παρατηρήθηκε στο 52,0% (13/25) των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 30,8% (4/13) στην ομάδα Kd. Διατηρούμενη πλήρης νεφρική ανταπόκριση (≥60 ημέρες) εμφανίστηκε στο 32,0% (8/25) των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 7,7% (1/13) στην ομάδα Kd. Στους 4 ασθενείς στην ομάδα Isa-Kd και στους 3 ασθενείς στην ομάδα Kd με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στην έναρξη της μελέτης (eGFR (MDRD) >15 έως <30 mL/min/1,73 m²), ελάχιστη νεφρική ανταπόκριση (≥30 έως <60 mL/min/1,73 m² σε ≥1 αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης) παρατηρήθηκε στο 100% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 33,3% των ασθενών στην ομάδα Kd.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το SARCLISA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του isatuximab αξιολογήθηκε σε 476 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση ως μεμονωμένος παράγοντας ή σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 1 έως 20 mg/kg,

χορηγούμενες είτε μία φορά την εβδομάδα, κάθε 2 εβδομάδες, ή κάθε 2 εβδομάδες για 8 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες, ή μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες.

Το isatuximab εμφανίζει μη γραμμική φαρμακοκινητική με διαμεσολαβούμενη από τον στόχο διάθεση του φαρμάκου λόγω της σύνδεσης στον CD38 υποδοχέα.

Η έκθεση στο isatuximab (περιοχή κάτω από την καμπύλη πλάσματος-χρόνου για το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων AUC) αυξάνεται κατά τρόπο μεγαλύτερο από ανάλογο προς τη δόση από το 1 έως τα 20 mg/kg μετά από σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες, ενώ δεν παρατηρείται απόκλιση στην αναλογικότητα προς τη δόση μεταξύ των 5 και 20 mg/kg μετά από χορήγηση μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες. Αυτό οφείλεται στην υψηλή συνεισφορά της μη γραμμικής, διαμεσολαβούμενης στη συνολική κάθαρση σε δόσεις κάτω των 5 mg/kg, η οποία καθίσταται αμελητέα στις υψηλότερες δόσεις. Μετά από χορήγηση isatuximab 10 mg/kg κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 18 εβδομάδες με συσσώρευση 3,1 φορές. Στη μελέτη ICARIA-MM, μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, η μέση (CV%) προβλεπόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα C_{max} και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 351 $\mu\text{g/mL}$ (36,0%) και 72.600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (51,7%), αντίστοιχα. Παρόλο που η αλλαγή από τη μέθοδο χορήγησης της έγχυσης του isatuximab με όγκο βασιζόμενο στο σωματικό βάρος στη μέθοδο της έγχυσης σταθερού όγκου οδήγησε σε αλλαγές της t_{max} , η αλλαγή είχε περιορισμένη επίδραση στη φαρμακοκινητική με συγκρίσιμη προσομοιωμένη C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση (283 $\mu\text{g/mL}$ έναντι 284 $\mu\text{g/mL}$) και C_{trough} στις 4 εβδομάδες (119 $\mu\text{g/mL}$ έναντι 119 $\mu\text{g/mL}$) για ασθενή με μέσο βάρος (76 kg). Επίσης οι τιμές C_{max} και C_{trough} ήταν συγκρίσιμες και για άλλες ομάδες βάρους ασθενών. Στη μελέτη IKEMA, μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, η μέση (CV%) προβλεπόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα C_{max} και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 655 $\mu\text{g/mL}$ (30,8%) and 159.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (37,1%), αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική του isatuximab και της πομαλιδομίδης ή του isatuximab και του carfilzomib δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγησή τους.

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος συνολικός όγκος κατανομής του isatuximab είναι 8,75 L.

Μεταβολισμός

Ως μεγάλη πρωτεΐνη, το isatuximab αναμένεται να μεταβολίζεται από μη κορέσιμες πρωτεολυτικές διεργασίες καταβολισμού.

Αποβολή

Το isatuximab αποβάλλεται μέσω δύο παράλληλων οδών, μίας μη γραμμικής, διαμεσολαβούμενης από τον στόχο οδού που επικρατεί στις χαμηλές συγκεντρώσεις, καθώς και μίας μη ειδικής γραμμικής οδού που επικρατεί στις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Στο εύρος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα, επικρατεί η γραμμική οδός, η οποία μειώνεται με την πάροδο του χρόνου κατά 50% στην τιμή 9,55 mL/h (0,229 L/ημέρα) σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Αυτό σχετίζεται με τελική ημίσεια ζωή 28 ημερών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής 476 ασθενών ηλικίας 36 έως 85 ετών έδειξαν συγκρίσιμη έκθεση στο isatuximab σε ασθενείς ηλικίας <75 ετών (n=406) έναντι ≥ 75 ετών (n=70).

Φύλο

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με 207 γυναίκες (43,5%) και 269 άνδρες (56,5%) ασθενείς δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική του isatuximab.

Φυλή

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με 377 Καυκάσιους (79%), 25 Ασιάτες (5%), 18 Μαύρους (4%) και 33 ασθενείς άλλης φυλής (7%) δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική του isatuximab.

Σωματικό βάρος

Βάσει μίας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 476 ασθενείς, η κάθαρση του isatuximab αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, υποστηρίζοντας τον υπολογισμό της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του isatuximab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Από τους 476 ασθενείς των αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, 65 ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη >1 έως 1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN] και 1 ασθενής είχε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του isatuximab. Η επίδραση της μέτριας (ολική χολερυθρίνη >1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) και της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη >3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική του isatuximab δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, επειδή το isatuximab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται η αποβολή του μέσω μεταβολισμού διαμεσολαβούμενου από τα ηπατικά ένζυμα και, ως εκ τούτου, οι διακυμάνσεις της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του isatuximab (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του isatuximab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε 476 ασθενείς περιελάμβαναν 192 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (e-GFR) $<90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 163 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ e-GFR $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) και 12 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (e-GFR $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Οι αναλύσεις δεν έδειξαν κλινικά σημαντική επίδραση της ήπιας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του isatuximab σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το isatuximab δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αν και το είδος που επιλέχθηκε δεν ανταποκρίνεται φαρμακολογικά και, ως εκ τούτου, η συνάφεια για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 80

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος έγχυσης SARCLISA κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 2°C - 8°C, και ακολούθως για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C - 25°C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραίωση έγινε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Δεν απαιτείται προστασία από το φως κατά την αποθήκευση σε ασκό έγχυσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml πυκνού διαλύματος που περιέχουν 100 mg isatuximab σε φιαλίδιο των 6 mL από άχρωμο, διαφανές γυαλί τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με ETFE (συμπολυμερές αιθυλενίου και τετραφθοροαιθυλενίου). Τα φιαλίδια φέρουν σφράγιση από αλουμίνιο με γκριζό αποσπώμενο καπάκι. Ο όγκος πλήρωσης είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζεται η αφαίρεση 5 mL (δηλ. 5,4 mL). Συσκευασία του ενός ή των τριών φιαλιδίων.

25 ml πυκνού διαλύματος που περιέχουν 500 mg isatuximab σε φιαλίδιο των 30 mL από άχρωμο, διαφανές γυαλί τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με ETFE (συμπολυμερές αιθυλενίου και τετραφθοροαιθυλενίου). Τα φιαλίδια φέρουν σφράγιση από αλουμίνιο με μπλε αποσπώμενο καπάκι. Ο όγκος πλήρωσης είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζεται η αφαίρεση 25 mL (δηλ. 26 mL). Συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή για την ενδοφλέβια χορήγηση

Η παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.

- Η δόση (mg) του πυκνού διαλύματος SARCLISA θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς (μετράται πριν από κάθε κύκλο ώστε να μπορεί να προσαρμόζεται αναλόγως η χορηγούμενη δόση, βλ. παράγραφο 4.2). Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια για να παρασκευαστεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή.
- Τα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος SARCLISA θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από την αραίωση για να διασφαλιστεί ότι δεν περιέχουν σωματίδια και δεν είναι αποχρωματισμένα.

- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
- Από έναν ασκό διαλύτη των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%, θα πρέπει να αφαιρεθεί όγκος διαλύτη ίσος με τον απαιτούμενο όγκο του πυκνού διαλύματος SARCLISA.
- Από το φιαλίδιο του SARCLISA θα πρέπει να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος πυκνού διαλύματος SARCLISA και να αραιωθεί στον ασκό έγχυσης των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%.
- Ο ασκός έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με δις (2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή αιθυλοβινυλεστέρα (EVA).
- Ομογενοποιήστε απαλά το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας τον ασκό. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

- Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ ενδοφλέβιας έγχυσης (σε PE, PVC με ή χωρίς DEHP, πολυβουταδιένιο (PBD) ή πολυουρεθάνη (PU)) με εν σειρά φίλτρο (σουλφονικός πολυαιθέρας (PES), πολυσουλφόνη ή νάιλον).
- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χορηγείται για μία χρονική περίοδο που θα εξαρτηθεί από τον ρυθμό έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεν απαιτείται προστασία από το φως για τον παρασκευασμένο ασκό έγχυσης σε ένα τυπικό περιβάλλον με τεχνητό φως.
- Το διάλυμα SARCLISA δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Παρίσι
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Μαΐου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του SARCLISA® σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην:

- αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον κίνδυνο επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs) και τις δυνητικές ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειές της για τον ασθενή,
- παροχή καθοδήγησης σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής της, και
- ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας (ΕΥ) και των ασθενών και την κοινοποίηση αξιόπιστων και άμεσων πληροφοριών.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το SARCLISA®, όλοι οι ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/διαθέσουν το SARCLISA® καθώς και οι τράπεζες αίματος/τα κέντρα μετάγγισης θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο, το οποίο θα διανεμηθεί μέσω των επαγγελματικών φορέων:

- Εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας και τράπεζες αίματος
- Κάρτα ασθενούς (για ΕΥ που συνταγογραφούν/διαθέτουν το SARCLISA)

1. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ ΓΙΑ ΕΥ ΚΑΙ ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία:

- Την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)
- Το φυλλάδιο για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος
- Την Κάρτα Ασθενούς

1.1 Φυλλάδιο για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος

Το φυλλάδιο για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος θα περιέχει τις παρακάτω βασικές πληροφορίες:

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη ανησυχία ως προς την ασφάλεια «Επίδραση στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs)»:

- Η σύνδεση του isatuximab στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς
- Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζεται.

Λεπτομέρειες για τον τρόπο ελαχιστοποίησης της ανησυχίας για την ασφάλεια την οποίαν αντιμετωπίζουν τα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, μέσω κατάλληλων μέτρων:

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσδιορισμό της ομάδας αίματος και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας με isatuximab. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού του φαινότυπου πριν από την έναρξη της θεραπείας με isatuximab σύμφωνα με την τοπική πρακτική.
- Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά στο χρονικό διάστημα για το οποίο μπορεί να επιμείνει η αλληλεπίδραση στην έμμεση δοκιμασία Coombs μετά την

τελευταία έγχυση του isatuximab. Με βάση την ημίσεια ζωή του isatuximab, η προκαλούμενη από το isatuximab θετικότητα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να επιμείνει για περίπου 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του isatuximab, συνεπώς ο ΕΥ θα πρέπει να συμβουλευτεί τον ασθενή να έχει μαζί του την κάρτα ασθενούς για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

- Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του isatuximab, ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μέθοδοι. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT.
- Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης για μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένες ως προς ABO/Rh συμβατές μονάδες RBC, σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.
- Σε περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης, οι ΕΥ πρέπει να ενημερώνουν τα κέντρα μετάγγισης αίματος σχετικά με τον κίνδυνο επίδρασης στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης.
- Υπογράμμιση της ανάγκης για αναφορά στην ΠΧΠ.
- Οδηγίες προς τους ΕΥ σχετικά με την ανάγκη να δώσουν την κάρτα ασθενούς στους ασθενείς και να τους συμβουλευτούν να διαβάσουν το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ).

1.2 Κάρτα Ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς θα περιέχει τις ακόλουθες σύντομες και περιεκτικές πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο «Επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs)» για αμφότερους τους ασθενείς και τους ΕΥ που συμβουλευονται οι ασθενείς:

- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ΕΥ που παρέχουν ιατρική φροντίδα στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, περιλαμβανομένων και των συνθηκών επείγοντος περιστατικού, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί SARCLISA (isatuximab) και ότι αυτή η θεραπεία σχετίζεται με τον σημαντικό διαπιστωμένο κίνδυνο της επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs), η οποία μπορεί να επιμείνει για περίπου 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του isatuximab
- Θα αναφέρει σαφώς ότι ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να φέρει αυτή την κάρτα για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ιατρού και του ασθενούς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
isatuximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο, 100 mg/ 5mL
3 φιαλίδια, 100 mg/5 mL
1 φιαλίδιο, 500 mg/25 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Για μία μόνο χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Παρίσι
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
isatuximab
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/5 mL
500 mg/25 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sarclisa 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση isatuximab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sarclisa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Sarclisa
3. Πώς χορηγείται το Sarclisa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sarclisa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sarclisa και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Sarclisa

Το Sarclisa είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία isatuximab. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα».

Τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το Sarclisa, είναι πρωτεΐνες που έχουν σχεδιαστεί για να αναγνωρίζουν και να συνδέονται με μία ουσία-στόχο. Στην περίπτωση του Sarclisa, ο στόχος είναι μία ουσία η οποία ονομάζεται CD38 και βρίσκεται στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος, ενός τύπου καρκίνου του μυελού των οστών. Με τη σύνδεσή του στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος, το φάρμακο βοηθάει τη φυσική άμυνα του οργανισμού σας (ανοσοποιητικό σύστημα) να τα αναγνωρίσει και να τα καταστρέψει.

Ποια είναι η χρήση του Sarclisa

Το Sarclisa χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπείες για το πολλαπλό μύελωμα.

Χρησιμοποιείται μαζί με δύο άλλους συνδυασμούς φαρμάκων:

- πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή
- carfilzomib και δεξαμεθαζόνη.

Εάν έχετε οποιοδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Sarclisa ή για τη θεραπεία με το Sarclisa, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sarclisa

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Sarclisa:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο isatuximab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sarclisa και ακολουθείστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε σημεία αντίδρασης στην έγχυση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή – βλ. παράγραφο 4 για τον κατάλογο των σημείων των «Αντιδράσεων στην έγχυση».

- Πριν από την έναρξη της έγχυσης του Sarclisa, ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα για τη μείωση των αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παράγραφο 3).
- Αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή. Αυτές οι αντιδράσεις είναι αναστρέψιμες. Το προσωπικό του νοσοκομείου θα σας παρακολουθεί στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση, ο γιατρός ή νοσοκόμος σας ενδέχεται να σας χορηγήσει πρόσθετα φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων σας και την πρόληψη των επιπλοκών.

Ενδέχεται επίσης να διακόψει προσωρινά, να επιβραδύνει ή να διακόψει οριστικά την έγχυση του Sarclisa.

Πυρετός και χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε πυρετό, καθώς μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης. Το Sarclisa μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων – τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων.

Καρδιακά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν από τη χρήση του Sarclisa σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη εάν έχετε καρδιακά προβλήματα, ή εάν έχετε ποτέ πάρει κάποιο φάρμακο για την καρδιά σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή, βήχα ή πρήξιμο στα πόδια.

Κίνδυνος εμφάνισης νέων καρκίνων

Έχουν εμφανιστεί νέοι καρκίνοι σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sarclisa όταν χορηγείται σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για εμφάνιση νέων καρκίνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μετάγγιση αίματος

Αν χρειάζεστε μετάγγιση αίματος, θα πρέπει πρώτα να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για τη διασταύρωση της ομάδας αίματος.

Ενημερώστε το άτομο που πραγματοποιεί την εξέταση αίματος ότι λαμβάνετε θεραπεία με Sarclisa. Ο λόγος για αυτό είναι επειδή μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης αίματος.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sarclisa δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι το φάρμακο αυτό δεν έχει ελεγχθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Sarclisa

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και οι φυτικές θεραπείες.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Sarclisa εάν έχετε ποτέ πάρει κάποιο φάρμακο για την καρδιά σας.

Το Sarclisa χρησιμοποιείται μαζί με δύο άλλους συνδυασμούς φαρμάκων στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος:

- πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή

- carfilzomib και δεξαμεθαζόνη.

Για πληροφορίες σχετικά με τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται μαζί με το Sarclisa, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης τους.

Κύηση

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sarclisa.

Η χρήση του Sarclisa δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με τη χρήση του Sarclisa.

Για πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τα άλλα φάρμακα που λαμβάνονται μαζί με το Sarclisa, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων.

Θηλασμός

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sarclisa.

- Αυτό συμβαίνει επειδή το Sarclisa ενδέχεται να περάσει στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό το πώς θα μπορούσε να επηρεάσει το μωρό.
- Θα αποφασίσετε μαζί με το γιατρό σας αν το όφελος από τον θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν Sarclisa και έχουν τη δυνατότητα να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη μέθοδο αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Χρησιμοποιήστε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας – και για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Sarclisa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Sarclisa δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το Sarclisa χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων φαρμάκων που λαμβάνετε μαζί με το Sarclisa.

3. Πώς χορηγείται το Sarclisa

Πόσο Sarclisa χορηγείται

Η ποσότητα του Sarclisa που θα σας χορηγηθεί βασίζεται στο σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg Sarclisa ανά κιλό σωματικού βάρους.

Πώς χορηγείται το Sarclisa

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το Sarclisa ως ενστάλαξη σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).

Πόσο συχνά χορηγείται το Sarclisa

Το Sarclisa χρησιμοποιείται σε κύκλους θεραπείας των 28 ημερών (4 εβδομάδες). Χρησιμοποιείται μαζί με δύο άλλα φάρμακα, τα οποία είναι είτε η πομαλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη ή το carfilzomib και η δεξαμεθαζόνη.

- Στον κύκλο 1: Το Sarclisa χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 15 και 22
- Στον κύκλο 2 και μετέπειτα: Το Sarclisa χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες – τις ημέρες 1 και 15

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί θεραπεία με το Sarclisa για όσο διάστημα ωφελείστε από αυτό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αποδεκτές.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από το Sarclisa

Θα σας χορηγηθούν τα παρακάτω φάρμακα πριν από την έγχυση του Sarclisa. Αυτό γίνεται για να μειωθούν οι πιθανότητες να εμφανίσετε αντιδράσεις στην έγχυση:

- φάρμακα για τη μείωση των αλλεργικών αντιδράσεων (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για τη μείωση της φλεγμονής (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακο για τη μείωση του πόνου και του πυρετού

Αν παραλείψετε μία δόση του Sarclisa

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού σας για να εξασφαλιστεί ότι λαμβάνετε τη θεραπεία τη σωστή στιγμή προκειμένου να δράσει σωστά. Εάν χάσετε κάποιο ραντεβού, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα αποφασίσει το πώς θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Sarclisa από την κανονική

Το Sarclisa θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αν σας χορηγηθεί κατά λάθος υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα αντιμετωπίσει και θα παρακολουθήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Sarclisa

Μη διακόψετε τη θεραπεία με το Sarclisa εκτός αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Sarclisa και θα σας εξηγήσει τους ενδεχόμενους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με το Sarclisa.

Το προσωπικό του νοσοκομείου θα παρακολουθεί την κατάστασή σας στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως αν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αντιδράσεις στην έγχυση – Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν αισθανθείτε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή.

Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία της αντίδρασης στην έγχυση περιλαμβάνουν τα εξής:

- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- λαχάνιασμα

Τα πιο συχνά σημεία της αντίδρασης στην έγχυση περιλαμβάνουν τα εξής:

- λαχάνιασμα
- βήχας
- ρίγη
- ναυτία

Μπορεί να εμφανίσετε και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά, να επιβραδύνει ή να διακόψει οριστικά την έγχυση του Sarclisa. Ενδέχεται, επίσης να σας χορηγήσουν πρόσθετα φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σας και την πρόληψη επιπλοκών.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν αισθανθείτε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλότερος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- χαμηλότερος αριθμός ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα ή λεμφοκύτταρα) τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων
- χαμηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία) – ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε ασυνήθιστο μωλωπισμό ή αιμορραγία.
- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- λοίμωξη των αεραγωγών (όπως της μύτης, των παραρρίνιων κόλπων ή του φάρυγγα)
- διάρροια
- βρογχίτιδα
- λαχάνιασμα
- ναυτία
- πυρετός με σοβαρή μείωση ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία) (βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες λεπτομέρειες)
- έμετος
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βήχας
- κόπωση (κούραση)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- καρδιακά προβλήματα, που μπορεί να εμφανιστούν ως δυσκολία στην αναπνοή, βήχας ή πρήξιμο των ποδιών, όταν το Sarclisa χορηγείται μαζί με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη
- μειωμένη όρεξη
- απώλεια βάρους

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή αν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sarclisa

Το Sarclisa θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sarclisa

- Η δραστική ουσία του Sarclisa είναι το isatuximab.
- Ένα mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg isatuximab.
- Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει είτε 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος, είτε 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι σακχαρόζη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, ιστιδίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Sarclisa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Sarclisa είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό, το οποίο ουσιαστικά δεν περιέχει ορατά σωματίδια. Το Sarclisa παρέχεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 3 γυάλινα φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Παρίσι
Γαλλία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

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
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Nederland
Genzyme Europe 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
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Τα φιαλίδια SARCLISA προορίζονται για μία χρήση μόνο. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται υπό άσηπτες συνθήκες και να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχουν διαθέσιμα μέσα ανάνηψης.

Παρασκευή και χορήγηση του SARCLISA

- Υπολογίστε τη δόση (mg) του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος SARCLISA και καθορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται για τη δόση των 10 mg/kg, με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια.
- Ελέγξτε οπτικά το πυκνό διάλυμα SARCLISA πριν από την αραίωση για να βεβαιωθείτε ότι δεν περιέχει σωματίδια και δεν είναι αποχρωματισμένο.
- Από έναν ασκό διαλύτη των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%, αφαιρέστε όγκο διαλύτη ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του πυκνού διαλύματος SARCLISA.
- Από το φιαλίδιο του SARCLISA αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο πυκνού διαλύματος SARCLISA και αραιώστε τον στον ασκό έγχυσης των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%.
- Ο ασκός έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με δις (2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή αιθυλοβινυλεστέρα (EVA).
- Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να ομογενοποιηθεί το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Χορηγίστε το διάλυμα προς έγχυση ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας σετ ενδοφλέβιας έγχυσης (σε PE, PVC με ή χωρίς DEHP, πολυβουταδιένιο (PBD) ή πολουρεθάνη (PU)) με εν σειρά φίλτρο (σουλφονικός πολυαιθέρας (PES), πολυσουλφόνη ή νάιλον).
- Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης για μία χρονική περίοδο που θα εξαρτηθεί από τον ρυθμό έγχυσης (βλ. ευρωπαϊκή ΠΧΠ, παράγραφος 4.2).
- Χρησιμοποιήστε το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης SARCLISA αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C, εκτός εάν έχει πραγματοποιηθεί αραίωση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.
- Δεν απαιτείται προστασία από το φως για τον παρασκευασμένο ασκό έγχυσης σε ένα τυπικό περιβάλλον με τεχνητό φως.
- Το διάλυμα SARCLISA δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.

Απορρίψτε όλες τις μη χρησιμοποιημένες ποσότητες του διαλύματος. Όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες.