

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg isatuksimabia.

Yksi injektioampulli sisältää 100 mg isatuksimabia 5 ml:ssa konsentraattia (100 mg/5 ml).

Yksi injektioampulli sisältää 500 mg isatuksimabia 25 ml:ssa konsentraattia (500 mg / 25 ml).

Isatuksimabi on nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa, CHO) tuotettu immunoglobuliini G1 -luokan (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Väritön tai kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole lainkaan näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sarclisa on tarkoitettu

- yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa sellaisten relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa, mukaan lukien lenalidomidia ja proteasomin estäjää sisältänyttä hoitoa, ja joilla sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana

- yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Sarclisa-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen hoitopaikassa, jossa on käytettävissä elvytysvälineistö.

Esilääkitys

Infuusioreaktioiden riskin ja vaikeusasteen pienentämiseksi ennen Sarclisa-infuusiota on annettava esilääkityksenä seuraavia lääkevalmisteita:

- deksametasoni 40 mg suun kautta tai laskimoon (tai 20 mg suun kautta tai laskimoon, jos potilas on \geq 75-vuotias): kun annetaan yhdistelmänä isatuksimabin ja pomalidomidin kanssa;
- deksametasoni 20 mg (laskimoon isatuksimabi- ja/tai karfiltsomibi-infuusioiden antopäivinä ja suun kautta muina päivinä): kun annetaan yhdistelmänä isatuksimabin ja karfiltsomibin kanssa
- parasetamoli 650 – 1 000 mg suun kautta (tai vastaava lääkitys)

- difenhydramiini 25–50 mg laskimoon tai suun kautta (tai vastaava lääkitys [kuten setiritsiini, prometatsiini tai dekskloorifeniramiini]). Ainakin ensimmäiset neljä infuusiota on suositeltavaa antaa laskimoon.

Edellä mainittu suositeltu deksametasoniannos (suun kautta tai laskimoon) vastaa kokonaisannosta, joka annetaan vain kerran infuusiota edeltävänä esilääkityksen ja perushoidon osana ennen isatuksimabin ja pomalidomidin ja ennen isatuksimabin ja karfiltsomibin antamista.

Suosittelut esilääkkeet on annettava 15–60 minuuttia ennen Sarclisa-infuusion aloittamista. Jos potilaalla ei Sarclisa-valmisteeseen ensimmäisten neljän antokerran yhteydessä ilmene infuusioreaktiota, esilääkityksen tarvetta jatkossa voidaan arvioida uudelleen.

Neutropenian hoito

Kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden (kuten G-CSF:n) käyttöä on harkittava neutropeniariskin pienentämiseksi. Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 4 neutropenia, Sarclisa-valmisteeseen antamista on lykättävä, kunnes neutrofiilimäärä on palautunut niin, että se on vähintään $1,0 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4).

Infektioiden ehkäiseminen

Hoidon aikana voidaan harkita profylaksiaa (kuten vyöruusun profylaksiaa) bakteeri- ja viruslääkkeillä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelu Sarclisa-annos on 10 mg/kg, joka annetaan infuusiona laskimoon yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-Pd) tai yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa (Isa-Kd) taulukossa 1 esitetyn aikataulun mukaisesti:

Taulukko 1 – Yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa tai yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa käytettävän Sarclisa-valmisteeseen annostusohjelma

Hoitosykli	Annostusohjelma
Hoitosykli 1	Päivät 1, 8, 15 ja 22 (kerran viikossa)
Hoitosykli 2 ja sen jälkeen	Päivät 1 ja 15 (kahden viikon välein)

Jokainen hoitosykli koostuu 28 päivän jaksosta. Hoito toistetaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Katso lisätietoja Sarclisa-valmisteeseen kanssa annettavista muista lääkevalmisteista kohdasta 5.1 ja kyseisten valmisteiden voimassa olevista valmisteyhteenvetoista.

Annostusohjelmaa täytyy noudattaa huolellisesti. Jos suunniteltu Sarclisa-annos jää antamatta, annos on annettava mahdollisimman pian ja hoito-ohjelmaa on säädettävä sen mukaisesti niin, että hoitojen väli säilyy ennallaan.

Annoksen muuttaminen

Sarclisa-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annostusta on muutettava, jos potilaalla ilmenee infuusioreaktioita (ks. "Antotapa" jäljempänä).

Sarclisa-valmisteeseen kanssa annettavien muiden lääkevalmisteiden voimassa oleviin valmisteyhteenvetojen suosituksia tulee huomioida.

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista iäkkäillä potilailla ei suositella.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin ja kliinisten turvallisuustietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei suositella lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2), mutta ei ole näyttöä, joka viittaisi siihen, että annoksen muuttaminen tällaisilla potilailla olisi tarpeen.

Pediatriset potilaat

Sarclisa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Sarclisa annetaan laskimoon. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Infuusionopeudet

Laimentamisen jälkeen Sarclisa-infuusio annetaan laskimoon infuusionopeudella, joka on esitetty seuraavassa taulukossa 2 (ks. kohta 5.1). Infuusionopeuden asteittaista suurentamista voidaan harkita ainoastaan siinä tapauksessa, että infuusioreaktioita ei ilmene (ks. kohta 4.8).

Taulukko 2 – Sarclisa-valmisteen antamisen infuusionopeudet

	Laimennustilavuus	Aloitusnopeus	Ei infuusioreaktioita	Nopeuden suurentaminen	Enimmäisnopeus
Ensimmäinen infuusio	250 ml	25 ml/tunti	60 minuutin aikana	25 ml/tunti 30 minuutin välein	150 ml/tunti
Toinen infuusio	250 ml	50 ml/tunti	30 minuutin aikana	50 ml/tunti 30 minuutin ajan, sitten nopeutta suurennetaan 100 ml/tunti	200 ml/tunti
Seuraavat infuusiot	250 ml	200 ml/tunti	—	—	200 ml/tunti

Annostelua on muutettava, jos potilaalla ilmenee infuusioreaktioita (ks. kohta 4.4).

- Jos potilaan tila edellyttää hoitotoimenpiteitä (vaikeusasteen 2 eli kohtalainen infuusioreaktio), infuusion tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ja potilaalle voidaan antaa lisäksi oireita lievittäviä lääkevalmisteita. Kun oireet ovat lievittyneet vaikeusasteeseen ≤ 1 (lievä), Sarclisa-infuusiota voidaan jatkaa niin, että infuusionopeus on puolet aloitusnopeudesta ja potilasta tarkkaillaan huolellisesti ja hän saa tukihoidoa tarpeen mukaan. Jos oireet eivät ole uusiutuneet 30 minuutin kuluttua, infuusionopeus voidaan suurentaa takaisin aloitusnopeuteen ja sen jälkeen sitä voidaan asteittain suurentaa taulukossa 2 esitetyllä tavalla.
- Jos oireet eivät häviä nopeasti tai lieviy vaikeusasteeseen ≤ 1 Sarclisa-infuusion keskeyttämisen jälkeen tai jos ne pitkittyvät tai pahenevat, vaikka niitä on hoidettu asianmukaisilla lääkevalmisteilla, tai jos ne edellyttävät sairaalahoitoa tai ovat

hengenvaarallisia, Sarclisa-hoito on lopetettava pysyvästi ja potilaalle on annettava muuta tukihoidoa tarpeen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita, jotka ovat olleet enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia, on todettu 38,2 %:lla Sarclisa-valmistetta saaneista potilaista ICARIA-MM-tutkimuksessa ja 45,8 %:lla Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista IKEMA-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). ICARIA-MM-tutkimuksessa kaikki infuusioreaktiot alkoivat ensimmäisen Sarclisa-infuusion aikana ja 98 %:ssa infuusiosta ne hävisivät samana päivänä. Yleisimpiä infuusioreaktion oireita olivat hengenahdistus, yskä, vilunväristykset ja pahoinvointi. Yleisimpiä vaikea-asteisia oireita olivat kohonnut verenpaine, hengenahdistus ja bronkospasmi. IKEMA-tutkimuksessa 99,2 % infuusioreaktioista ilmeni infuusiopäivänä. Niistä Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista, joilla ilmeni infuusioreaktio, 94,4 %:lle se kehittyi ensimmäisen hoitosyklin aikana. Kaikki infuusioreaktiot hävisivät. Yleisimpiä infuusioreaktion oireita olivat yskä, hengenahdistus, nenän tukkoisuus, oksentelu ja pahoinvointi. Yleisimpiä vaikea-asteisia oireita olivat kohonnut verenpaine ja hengenahdistus (ks. kohta 4.8). Myös vakavia infuusioreaktioita, mukaan lukien vaikeat anafylaktiset reaktiot, on kuitenkin havaittu SARCLISA-valmisteiden antamisen jälkeen.

Infuusioreaktioiden riskin ja vaikeusasteen pienentämiseksi potilaille tulee antaa ennen Sarclisa-infuusiota esilääkityksenä parasetamolia, difenhydramiinia tai vastaavaa lääkettä. Deksmetasonia käytetään sekä esilääkityksenä että myeloomahoitona (ks. kohta 4.2). Vitaalitoiminnot on tarkistettava säännöllisesti koko Sarclisa-infuusion ajan. Tarvittaessa Sarclisa-infuusio on keskeytettävä ja on ryhdyttävä asianmukaisiin hoito- ja tukitoimiin (ks. kohta 4.2). Jos oireet eivät lieydy vaikeusasteeseen ≤ 1 Sarclisa-infuusion keskeyttämisen jälkeen, pitkittyvät tai pahenevat, vaikka niitä on hoidettu asianmukaisilla lääkevalmisteilla, edellyttävät sairaalahoitoa tai ovat hengenvaarallisia, Sarclisa-hoito on lopetettava pysyvästi ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Neutropenia

Isa-Pd-hoitoa saaneista potilaista 96,1 %:lla ilmeni neutropeniaa laboratorioarvojen poikkeavuutena ja 46,7 %:lla haittavaikutuksena⁽¹⁾, ja vaikeusasteen 3–4 neutropeniaa ilmoitettiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 84,9 %:lla potilaista ja haittavaikutuksena 45,4 %:lla potilaista. Neutropeenisiä komplikaatioita on todettu 30,3 %:lla potilaista; 11,8 %:lla todettiin kuumeinen neutropenia ja 25,0 %:lla neutropeenisiä infektioita. Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista 54,8 %:lla ilmeni neutropeniaa laboratorioarvojen poikkeavuutena ja 4,5 %:lla haittavaikutuksena⁽¹⁾, ja vaikeusasteen 3–4 neutropeniaa ilmoitettiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 19,2 %:lla potilaista (17,5 %:lla neutropenia oli vaikeusastetta 3 ja 1,7 %:lla vaikeusastetta 4) ja haittavaikutuksena 4,0 %:lla potilaista. Neutropeenisiä komplikaatioita on todettu 2,8 %:lla potilaista; 1,1 %:lla todettiin kuumeinen neutropenia ja 1,7 %:lla neutropeenisiä infektioita (ks. kohta 4.8).

Täydellinen verenkuvasta on tutkittava säännöllisesti hoidon aikana. Neutropeniapotilaita on tarkkailtava infektiioireiden varalta. Sarclisa-annoksen pienentämistä ei suositella. Sarclisa-annostelun lykkäämistä ja kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden (kuten G-CSF:n) käyttöä on harkittava neutropeniariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.2).

(1) Hematologiset laboratoriotulokset kirjattiin haittavaikutuksiksi vain, jos ne johtivat hoidon keskeytykseen ja/tai annosmuutokseen ja/tai täyttivät vakavan haitan kriteerit.

Infektiot

Sarclisa-valmistetta saaneilla potilailla infektioiden, mukaan lukien vähintään vaikeusasteen 3 infektiot, ilmaantuvuus oli suurentunut, ja suurin osa niistä oli keuhkokuumeita, ylähengitystieinfektioita ja keuhkoputkitulehduksia (ks. kohta 4.8). Sarclisa-valmistetta saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa on aloitettava asianmukainen hoito.

Hoidon aikana voidaan harkita profylaksiaa (kuten vyöruusun profylaksiaa) bakteeri- ja viruslääkkeillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sekundaarimaligniteetit

ICARIA-MM-tutkimuksessa ilmoitettiin sekundaarimaligniteetteja kymmenellä (6,6 %) Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla ja kolmella (2 %) Pd-hoitoa saaneella potilaalla, kun seuranta-ajan mediaani oli 52,44 kuukautta. Sekundaarimaligniteettina oli ihosyöpä kuudella Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla ja kolmella Pd-hoitoa saaneella potilaalla, muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä kolmella Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla (yhdeällä näistä potilaista oli myös ihosyöpä) sekä hematologinen maligniteetti (myelodysplastinen oireyhtymä) yhdellä Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla (ks. kohta 4.8). Potilaat jatkoivat hoitoa uuden maligniteetin poistoleikkauksen jälkeen lukuun ottamatta kahta potilasta, jotka saivat Isa-Pd-hoitoa. Toiselle näistä potilaista kehittyi metastaattinen melanooma ja toiselle myelodysplastinen oireyhtymä. Isa-Pd-hoidolla saavutettava kokonaishyöty on edelleen suotuisa (ks. kohta 5.1). Meneillään olevassa IKEMA-tutkimuksessa ilmoitettiin sekundaarimaligniteetteja 13:lla (7,3 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja kuudella (4,9 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla, kun seuranta-ajan mediaani oli 20,73 kuukautta. Sekundaarimaligniteettina oli ihosyöpä yhdeksällä (5,1 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja kolmella (2,5 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä viidellä (2,8 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja neljällä (3,3 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla. Yhdellä (0,6 %) Isa-Kd-ryhmän potilaalla ja yhdellä (0,8 %) Kd-ryhmän potilaalla oli sekä ihosyöpä että muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä (ks. kohta 4.8). Ihosyöpäpotilaat jatkoivat hoitoa ihosyövän poistoleikkauksen jälkeen. Muita kiinteitä kasvaimia kuin ihosyöpää todettiin 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta kolmella (1,7 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (1,6 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla. Sekundaarimaligniteettien kokonaisilmaantuvuus Sarclisa-valmistetta saaneilla potilailla oli 4,1 %. Lääkäreiden on arvioitava potilaita sekundaarimaligniteettien kehittymisen varalta IMWG-työryhmän (International Myeloma Working Group) antamien suositusten mukaan ennen hoitoa ja hoidon aikana ja aloitettava tarpeenmukainen hoito.

Tuumorilyysioireyhtymä

Isatuksimabia saaneilla potilailla on ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymää. Potilaita on seurattava tarkasti, ja asianmukaisiin varotoimiin on ryhdyttävä.

Häiriövaikutukset serologisissa tutkimuksissa (epäsuora antiglobuliinikoe)

Isatuksimabi sitoutuu punasolujen CD38:aan, mikä saattaa johtaa virheelliseen positiiviseen tulokseen epäsuorassa antiglobuliinikokeessa (epäsuorassa Coombsin kokeessa). Punasolujen siirtoon liittyvien mahdollisten ongelmien välttämiseksi Sarclisa-hoitoa saavilta potilailta on määritettävä veriryhmä ja heille on tehtävä seulontatestit ennen ensimmäistä infuusiota. Ennen Sarclisa-hoidon aloittamista voidaan harkita fenotyypitystä paikallisen käytännön mukaisesti. Jos Sarclisa-hoito on jo aloitettu, tästä on ilmoitettava veripalveluyksikölle. Potilaita on tarkkailtava hemolyysin teoreettisen riskin vuoksi. Jos kiireellinen verensiirto on tarpeen, voidaan antaa ABO/Rh-yhteensopivia punasoluja ilman sopivuuskoetta paikallisen veripalveluyksikön käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.5). Tällä hetkellä ei ole saatavilla tietoa siitä, kuinka kauan epäsuoraan Coombsin kokeeseen kohdistuvat häiriövaikutukset voivat jatkua viimeisen Sarclisa-infusion jälkeen. Isatuksimabin puoliintumisajan perusteella voidaan olettaa, että epäsuorassa Coombsin kokeessa voidaan saada isatuksimabivälitteisiä positiivisia tuloksia noin 6 kuukauden ajan viimeisen infuusion jälkeen.

Häiriövaikutukset täydellisen vasteen arvioinnissa

Isatuksimabi on monoklonaalinen IgG-kappa-vasta-aine, joka saatetaan todeta sekä seerumin proteiinelektroforeesimäärityksissä (SPE) että immunofiksaatiomäärityksissä (IFE), joita käytetään endogeenisen M-proteiinin kliiniseen seurantaan (ks. kohta 4.5). Nämä häiriövaikutukset voivat muuttaa täydellisen vasteen arviointitarkkuutta joillakin potilailla, joilla on IgG-kappa-myeloomaproteiinia. Häiriövaikutukset tutkittiin Isa-Pd-haaran 22 potilaalta, jotka täyttivät erittäin

hyvän osittaisen vasteen (VGPR) kriteerit ja joilla todettiin vain residuaalisia positiivisia tuloksia immunofiksaatiomäärityksessä. Näiltä potilailta saadut seeruminäytteet tutkittiin massaspektrometrialla isatuksimabisignaalin erottamiseksi myelooma-M-proteiinisignaalista. Isa-Kd-haarassa 27 potilaalla todettiin mahdollinen häiriövaikutus ja heiltä saadut näytteet tutkittiin massaspektrometrialla käyttäen immunofiksaatiomäärityksen herkkyystasoa (25 mg/dl). Heistä 15 potilaalla, joilla riippumattoman vasteita arvioivan komitean (Independent Response Committee, IRC) mukaan ei ollut täydellistä vastetta, ei todettu havaittavaa residuaalista myelooma-M-proteiinia. Näistä 15 potilaasta 11 potilaalla oli luuytimessä < 5 % plasmasoluja. Tämä viittaa siihen, että 179:stä Isa-Kd-hoitoa saaneesta potilaasta vielä 11 potilaalla (6,1 %) voisi olla parhaana vasteena täydellinen vaste, jolloin täydellisten vasteiden mahdollinen osuus olisi 45,8 % (ks. kohta 4.5).

Läkkäät potilaat

Läkkäistä, ≥ 85 -vuotiaista potilaista on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Isatuksimabi ei vaikuta pomalidomidin eikä karfiltsomibin farmakokinetiikkaan eikä päinvastoin.

Häiriövaikutukset serologisissa tutkimuksissa

CD38-proteiinia ilmenee punasolujen pinnalla, joten isatuksimabi voi CD38-vasta-aineena aiheuttaa häiriöitä veripalveluyksikön serologisissa tutkimuksissa tuottamalla mahdollisia virheellisiä positiivisia reaktioita epäsuorissa antiglobuliinikokeissa (epäsuorissa Coombsin kokeissa), (seulonta)kokeissa, joilla todetaan vasta-aineet, vasta-aineiden tunnistuspaneelissa ja antihumaaniglobuliinin (AHG) sopivuuskokeissa isatuksimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4). Menetelmiä, joilla häiriövaikutuksia voidaan vähentää, ovat reagenssin punasolujen käsittely ditiotreitolilla (DTT) isatuksimabin sidosten katkaisemiseksi tai muut paikallisesti validoidut menetelmät. Kell-veriryhmäjärjestelmä on myös herkkä DTT-käsittelylle, joten kun allovasta-aineet on suljettu pois tai tunnistettu käyttämällä DTT-käsiteltyjä punasoluja, potilaalle on annettava Kell-negatiivisia yksiköitä.

Häiriövaikutukset seerumin proteiinielektroforeesi- ja immunofiksaatiomäärityksissä

Isatuksimabi voidaan todeta seerumin proteiinielektroforeesimäärityksissä (SPE) ja immunofiksaatiomäärityksissä (IFE), joita käytetään tautiin liittyvien monoklonaalisten immunoglobuliinien (M-proteiinin) seurantaan, ja se saattaa aiheuttaa häiriöitä International Myeloma Working Group (IMWG) -kriteerien mukaisessa vasteen tarkassa luokittelussa (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla todetaan jatkuvasti erittäin hyvä osittainen vaste ja epäillään isatuksimabin häiriövaikutusta, täydellisen vasteen arvioinnin helpottamiseksi kannattaa harkita validoidun isatuksimabi-spesifisen IFE-määrityksen käyttöä isatuksimabin erottamiseksi mahdollisesti jäljellä olevasta endogeenisestä M-proteiinista potilaan seerumissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä isatuksimabihoidon aikana ja 5 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja isatuksimabin käytöstä raskaana oleville naisille. Isatuksimabilla ei ole tehty lisääntymistoksisuutta koskevia eläinkokeita. Immunoglobuliini G1 -luokan monoklonaalisten vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukan ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Isatuksimabin käyttöä ei suositella raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö isatuksimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien vuorokausien ajan synnytyksen jälkeen, minkä jälkeen niiden erittynyt määrä pienenee pian pieniksi pitoisuuksiksi, mutta imetettävään lapseen tällä lyhyellä

ajanjaksolla heti syntymän jälkeen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tällä nimenomaisella ajanjaksolla on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko isatuksimabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Myöhemmin isatuksimabia voidaan käyttää rintaruokinnan aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Ihmisistä tai eläimistä ei ole saatavilla tietoja isatuksimabin hedelmällisyyteen kohdistuvien mahdollisten vaikutusten määrittämiseksi miehillä ja naisilla (ks. kohta 5.3).

Isatuksimabin kanssa annettavien muiden lääkevalmisteiden voimassa oleviin valmisteyhteenvetoihin on tutustuttava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sarclisa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

ICARIA-MM-tutkimuksessa yleisimpiä (≥ 20 %) haittavaikutuksia ovat neutropenia (46,7 %), infuusioreaktiot (38,2 %), keuhkokuume (30,9 %), ylähengitystieinfektio (28,3 %), ripuli (25,7 %) ja keuhkoputkentulehdus (23,7 %). Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 61,8 %:lla Isa-Pd-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat keuhkokuume (25,7 %) ja kuumeinen neutropenia (6,6 %). Hoidon lopettamisesta pysyvästi haittavaikutusten vuoksi ilmoitettiin 7,2 %:lla Isa-Pd-hoitoa saaneista potilaista. Hoidon aikana kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia ilmoitettiin 7,9 %:lla Isa-Pd-hoitoa saaneista potilaista (yli 1 %:lla potilaista todettuja tällaisia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume, jota ilmeni 1,3 %:lla potilaista, ja muut infektiot, joita ilmeni 2,0 %:lla potilaista).

IKEMA-tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %) ovat infuusioreaktiot (45,8 %), kohonnut verenpaine (36,7 %), ripuli (36,2 %), ylähengitystieinfektio (36,2 %), keuhkokuume (28,8 %), uupumus (28,2 %), hengenahdistus (27,7 %), unettomuus (23,7 %), keuhkoputkitulehdus (22,6 %) ja selkäkipu (22,0 %). Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 59,3 %:lla Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista. Yleisin vakava haittavaikutus on keuhkokuume (21,5 %). Hoidon lopettamisesta pysyvästi haittavaikutusten vuoksi ilmoitettiin 8,5 %:lla Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista. Hoidon aikana kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,4 %:lla Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista (yli 1 %:lla potilaista todettuja tällaisia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume ja sydämen vajaatoiminta, joita molempia ilmeni 1,1 %:lla potilaista).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on kuvattu käyttämällä NCI:n (National Cancer Institute) yleisiä toksisuuskriteerejä ja COSTART- ja MedDRA-termejä. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\ 000$, $< 1 / 1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

ICARIA-MM-tutkimuksessa haittavaikutuksia ilmoitettiin 152:lla Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla, ja altistuksen keston mediaani oli 41 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Taulukko 3^a – Isatuksimabia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla, multipelisiä myeloomaa sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset (ICARIA-MM)^b

Elinjärjestelmä Suositeltu termi	Haittavaikutus	Esiintymistiheys	Ilmaantuvuus (%) (N = 152)	
			Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusaste ≥ 3
Infektiot	Keuhkokuume ^{c d}	Hyvin yleinen	47 (30,9)	40 (26,3)
	Ylähengitystieinfektio*	Hyvin yleinen	43 (28,3)	5 (3,3)
	Keuhkoputkentulehdus *	Hyvin yleinen	36 (23,7)	5 (3,3)
	Vyöruusu	Yleinen	7 (4,6)	1 (0,7)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)^e	Ihosityöpä	Yleinen	6 (3,9)	4 (2,6)
	Kiinteä kasvain (muu kuin ihosityöpä)	Yleinen	3 (2,0)	2 (1,3)
	Hematologinen maligniteetti	Melko harvinainen	1 (0,7)	1 (0,7)
Veri ja imukudos	Neutropenia ^f	Hyvin yleinen	71 (46,7)	70 (46,1)
	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen	18 (11,8)	18 (11,8)
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio ^g	Melko harvinainen	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu*	Yleinen	15 (9,9)	2 (1,3)
Sydän	Eteisvärinä	Yleinen	7 (4,6)	3 (2,0)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus*	Hyvin yleinen	23 (15,1)	6 (3,9)
Ruoansulatuselimestö	Ripuli*	Hyvin yleinen	39 (25,7)	3 (2,0)
	Pahoinvointi*	Hyvin yleinen	23 (15,1)	0
	Oksentelu*	Hyvin yleinen	18 (11,8)	2 (1,3)
Tutkimukset	Painon lasku*	Yleinen	10 (6,6)	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioreaktio ^d	Hyvin yleinen	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Taulukossa 3 on ilmoitettu vain hoidon aikaiset haittavaikutukset (TEAEs). Hematologiset laboratoriotulokset on ilmoitettu taulukossa 5.

^b Tiedonkeruun päättymispäivä 11.10.2018. Seuranta-ajan mediaani = 11,60 kuukautta.

^c Termi "keuhkokuume" käsittää seuraavat termit: atyyppinen keuhkokuume, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, keuhkokuume, *Haemophilus*-keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, viruskeuhkokuume, bakteerikeuhkokuume, hemofilusinfektio, keuhkoinfektio, sienen aiheuttama keuhkokuume ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume.

^d Ks. kohta "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus".

^e Tiedonkeruun päättymispäivä 14.3.2022. Seuranta-ajan mediaani = 52,44 kuukautta. Perustuu sekundaarimaligniteetteihin, jotka ilmoitettiin tutkimushoitajakson aikana ja hoidon jälkeisenä ajanjaksona.
^f Hematologiset laboratoriotulokset kirjattiin hoidon aikaisiksi haittatapahtumiksi vain, jos ne johtivat hoidon keskeytykseen ja/tai annosmuutokseen tai täyttivät vakavan haitan kriteerit.
^g Perustuu multipeliamyeloomaa koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin.
* Ei vaikeusastetta 4

IKEMA-tutkimuksessa haittavaikutuksia ilmoitettiin 177:llä Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla, ja altistuksen keston mediaani oli 80,0 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Taulukko 4^a: Isatuksimabia yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa saaneilla, multipeliamyeloomaa sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset (IKEMA)

Elinjärjestelmä Suositeltu termi	Haittavaikutus	Esiintymistiheys	Ilmaantuvuus (%) (N = 177)	
			Mikä tahansa vaikeusaste	Vaikeusaste ≥ 3
Infektiot	Keuhkokuume ^{b,c}	Hyvin yleinen	28,8 %	20,9 %
	Ylähengitystieinfektio*	Hyvin yleinen	36,2 %	3,4 %
	Keuhkoputkentulehdus*	Hyvin yleinen	22,6 %	2,3 %
	Vyöruusu	Yleinen	2,3 %	0,6 %
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine*	Hyvin yleinen	36,7 %	20,3 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Ihosityövät*	Yleinen	5,1 %	0,6 %
	Muut kiinteät kasvaimet kuin ihosityövät	Yleinen	3,4 %	1,7 %
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio ^c	Melko harvinainen	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia ^d	Yleinen	4,5 %	4,0 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus*	Hyvin yleinen	27,7 %	5,1 %
	Yskä*	Hyvin yleinen	19,8 %	0 %
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*	Hyvin yleinen	36,2 %	2,8 %
	Oksentelu*	Hyvin yleinen	15,3 %	1,1 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus*	Hyvin yleinen	28,2 %	3,4 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioreaktio ^{c,*}	Hyvin yleinen	45,8 %	0,6 %

^a Taulukossa 4 on ilmoitettu vain hoidon aikaiset haittavaikutukset. Hematologiset laboratoriotulokset on ilmoitettu taulukossa 6.

^b Termi ”keuhkokuume” käsittää seuraavat termit: atyyppinen keuhkokuume, *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume, keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume, legionellan aiheuttama keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, viruskeuhkokuume ja keuhkojen sepsis.

^c Ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

^d Hematologiset laboratoriotulokset kirjattiin hoidon aikaisiksi haittatapahtumiksi vain, jos ne johtivat hoidon keskeytykseen ja/tai annosmuutokseen tai täyttivät vakavan haitan kriteerit.

^c Perustuu multipelia myeloomaa koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin.

* Ei vaikeusastetta 4 eikä 5.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioreaktiot

ICARIA-MM-tutkimuksessa ilmoitettiin infuusioreaktioita 58 potilaalla (38,2 %), jotka olivat saaneet Sarclisa-valmistetta. Kaikilla potilailla, joilla infuusioreaktioita ilmeni, ne ilmenivät ensimmäisen Sarclisa-infuusion aikana, ja kolmella potilaalla (2,0 %) ilmeni infuusioreaktioita myös toisen infuusion aikana ja kahdella potilaalla (1,3 %) neljännen infuusion yhteydessä. Vaikeusasteen 1 infuusioreaktioita ilmoitettiin 3,9 %:lla, vaikeusasteen 2 reaktioita 31,6 %:lla, vaikeusasteen 3 reaktioita 1,3 %:lla ja vaikeusasteen 4 reaktioita 1,3 %:lla potilaista. Kaikki infuusioreaktiot olivat ohimeneviä, ja infuusioreaktiot hävisivät samana päivänä 98 %:ssa infuusioista. Vaikeusastetta 3 tai 4 olevien infuusioreaktioiden oireita olivat hengenahdistus, kohonnut verenpaine ja bronkospasmi. Infuusioreaktioista johtuvan infuusion keskeyttämisen ilmaantuvuus oli 28,9 %. Mediaaniaika infuusion keskeyttämiseen oli 55 minuuttia.

Hoidon lopettamisesta infuusioreaktion vuoksi ilmoitettiin 2,6 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista. IKEMA-tutkimuksessa ilmoitettiin infuusioreaktioita 81 potilaalla (45,8 %), jotka olivat saaneet Isa-Kd-hoitoa. Vaikeusasteen 1 infuusioreaktioita ilmoitettiin 13,6 %:lla, vaikeusasteen 2 reaktioita 31,6 %:lla ja vaikeusasteen 3 reaktioita 0,6 %:lla Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista. Kaikki infuusioreaktiot olivat ohimeneviä, ja infuusioreaktiot hävisivät samana päivänä 73,8 %:ssa tapauksista Isa-Kd-hoitoa saaneilla potilailla ja yli 2 päivän kuluessa 2,5 %:ssa tapauksista Isa-Kd-hoitoa saaneilla potilailla. Vaikeusastetta 3 olevien infuusioreaktioiden oireita olivat hengenahdistus ja kohonnut verenpaine. Infuusioreaktioiden vuoksi isatuksimabi-infuusion keskeyttämisen potilaiden ilmaantuvuus oli 29,9 %. Mediaaniaika isatuksimabi-infuusion keskeyttämiseen oli 63 minuuttia. Isatuksimabihoito lopetettiin infuusioreaktion vuoksi 0,6 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Infektiot

ICARIA-MM-tutkimuksessa vähintään vaikeusasteen 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 42,8 %. Keuhkokuume oli yleisimmin ilmoitettu vaikea infektio, jonka ilmoitettiin olevan vaikeusastetta 3 kaikkiaan 21,7 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 16,1 %:lla Pd-ryhmän potilaista ja vaikeusastetta 4 kaikkiaan 3,3 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 2,7 %:lla Pd-ryhmän potilaista. Hoidon lopettamisesta infektion vuoksi ilmoitettiin 2,6 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 5,4 %:lla Pd-ryhmän potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita ilmoitettiin 3,3 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 4,0 %:lla Pd-ryhmän potilaista. IKEMA-tutkimuksessa vähintään vaikeusasteen 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 38,4 %. Keuhkokuume oli yleisimmin ilmoitettu vaikea infektio, jonka ilmoitettiin olevan vaikeusastetta 3 kaikkiaan 15,8 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 10,7 %:lla Kd-ryhmän potilaista ja vaikeusastetta 4 kaikkiaan 3,4 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 2,5 %:lla Kd-ryhmän potilaista. Hoito lopetettiin infektion vuoksi 2,8 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla Kd-ryhmän potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita ilmoitettiin 2,3 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 0,8 %:lla Kd-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

Relapsoitunutta ja refraktorista multipelia myeloomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin vyöruusua 2,0 %:lla potilaista. ICARIA-MM-tutkimuksessa vyöruusun ilmaantuvuus oli 4,6 % Isa-Pd-ryhmässä ja 0,7 % Pd-ryhmässä, ja IKEMA-tutkimuksessa ilmaantuvuus oli 2,3 % Isa-Kd-ryhmässä ja 1,6 % Kd-ryhmässä.

Sydämen vajaatoiminta

IKEMA-tutkimuksessa ilmoitettiin sydämen vajaatoimintaa (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion vajaatoiminta ja keuhkopöhö) 7,3 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista (4,0 % oli vaikeusastetta ≥ 3) ja 6,6 %:lla Kd-ryhmän potilaista (4,1 % oli vaikeusastetta ≥ 3). Vakavaa sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin 4,0 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 3,3 %:lla Kd-ryhmän potilaista. Hoidon aikana kuolemaan johtanutta sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin 1,1 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista, Kd-ryhmässä sitä ei ilmoitettu lainkaan (ks. voimassa oleva karfiltsomibin valmisteyhteenveto).

Taulukko 5 – Hematologisten laboratoriotulosten poikkeavuudet isatuksimabia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla verrattuna pomalidomidia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (ICARIA-MM)

Laboratorioparametri	Sarclisa + pomalidomidi + deksametasoni n (%) (N = 152)			Pomalidomidi + deksametasoni n (%) (N = 147)		
	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4
Anemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfositopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombosytopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Prosentuaalisten osuuksien laskennassa käytetty nimittäjä oli sellaisten potilaiden määrä, joilta oli arvioitu ainakin yksi laboratoriotulos tarkastelujaksolla.

Taulukko 6 – Hematologisten laboratoriotulosten poikkeavuudet isatuksimabia yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla verrattuna karfiltsomibia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (IKEMA)

Laboratorioparametri	Sarclisa + karfiltsomibi + deksametasoni (N = 177)			Karfiltsomibi + deksametasoni (N = 122)		
	Kaikki vaikeus- asteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4	Kaikki vaikeus- asteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4
Anemia	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neutropenia	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymfositopenia	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombosytopenia	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Prosentuaalisten osuuksien laskennassa käytetty nimittäjä oli sellaisten potilaiden määrä, joilta oli arvioitu ainakin yksi laboratoriotulos tarkastelujaksolla.

Immunogeenisuus

Kaikissa yhdeksässä multipplia myeloomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa käytettiin isatuksimabia ainoana lääkkeenä ja yhdistelmähoitona, ICARIA-MM ja IKEMA mukaan lukien (N = 1 018), hoidon aiheuttamien lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli 1,9 %. Lääkevasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan, turvallisuuteen tai tehoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmennyt isatuksimabin yliannostustapauksia. Kliinisissä tutkimuksissa laskimoon annetut isatuksimabiannokset ovat olleet enintään 20 mg/kg.

Hoito

Sarclisa-yliannostukseen ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten oireiden tai merkkien varalta, ja kaikkiin asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FC02.

Vaikutusmekanismi

Isatuksimabi on IgG1-peräinen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu CD38-reseptorin spesifiseen ekstrasellulaariseen epitooppiin. CD38 on transmembraaniglykoproteiini, jota ilmenee runsaasti multipelin myelooman soluissa.

Isatuksimabin vaikutus *in vitro* perustuu IgG:n Fc-osasta riippuvaisiin mekanismeihin, joita ovat: vasta-aineesta riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), vasta-aineesta riippuvainen sellulaarinen fagosytoosi (ADCP) ja komplementista riippuvainen sytotoksisuus (CDC). Lisäksi isatuksimabi voi myös laukaista kasvainsolun kuoleman indusoimalla apoptoosia Fc-osasta riippumattomalla mekanismilla.

Isatuksimabi estää CD38-glykoproteiinin entsyymaattista aktiivisuutta *in vitro*. CD38 katalysoi kalsiumia mobilisoivan syklisten ADP-riboosin (cADPR) synteesiä ja hydrolyysiä. Isatuksimabi estää cADPR:n muodostusta ekstrasellulaarisesta nikotiiniamidiadeniinidinukleotidistä (NAD) multipelin myelooman soluissa.

Isatuksimabi pystyy aktivoimaan NK-soluja (luonnollisia tappajasoluja) *in vitro*, kun läsnä ei ole CD38-positiivisia kohdekasvainsoluja.

Isatuksimabimonoterapiaa saaneilla potilailla havaittiin perifeerisessä veressä pienentyneitä CD16⁺- ja CD56⁺-NK-solujen, CD19⁺-B-solujen, CD4⁺-T-solujen ja säätelijä-T-solujen (T_{REG}-solujen) (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ ja CD127⁻) absoluuttisia kokonaismääriä *in vivo*.

Multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla Sarclisa-monoterapia indusoi lukuisten T-solureseptorien klonaalista ekspansiota, mikä viittaa adaptiiviseen immuunivasteeseen.

Pelkkään isatuksimabiin verrattuna isatuksimabin ja pomalidomidin yhdistelmä tehostaa *in vitro* CD38:aa ilmentävien multipelin myelooman solujen lyysiä efektorisolujen avulla (ADCC) ja suoraan tappamalla kasvainsoluja. *In vivo* -eläinkokeissa, joissa käytettiin ihmisen multipelin myelooman ksenograftimallia hiirillä, osoitettiin, että isatuksimabin ja pomalidomidin yhdistelmä tehostaa kasvaimen kasvua ehkäisevää vaikutusta verrattuna pelkän isatuksimabin tai pomalidomidin vaikutukseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

ICARIA-MM (EFC14335)

Pomalidomidin ja deksametasonin kanssa yhdistelmänä käytettävän Sarclisa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin relapsoitunutta ja/tai refraktorista multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, kaksisaarisessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa ICARIA-MM (EFC14335). Potilaat olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, jotka sisälsivät lenalidomidia ja proteasomin estäjää, ja tauti oli edennyt aiemman hoidon

aikana tai 60 päivän sisällä sen päättymisestä. Potilaat, joilla oli primaarinen refraktorinen tauti, suljettiin pois.

Yhteensä 307 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Sarclisa-valmistetta yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-Pd-hoito, 154 potilasta) tai pomalidomidia ja deksametasonia (Pd-hoito, 153 potilasta). Hoitoa annettiin molemmissa ryhmissä 28 päivän hoitosykleinä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Sarclisa 10 mg/kg annettiin infuusiona laskimoon kerran viikossa ensimmäisen hoitosyklin aikana ja sen jälkeen kahden viikon välein. Pomalidomidi 4 mg otettiin suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–21. Deksametasoni (suun kautta / laskimoon) 40 mg:n annoksella (20 mg \geq 75-vuotiaille potilaille) annettiin kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat näiden kahden hoitoryhmän välillä kaiken kaikkiaan samankaltaiset, vaikka joitakin pieniä eroja oli. Potilaiden mediaani-ikä oli 67 vuotta (vaihteluväli 36–86), ja 19,9 % potilaista oli \geq 75-vuotiaita. ECOG-suorituskykypistemäärä (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) oli 0 isatuksimabihaarassa 35,7 %:lla ja vertailuhaarassa 45,1 %:lla potilaista, se oli 1 isatuksimabihaarassa 53,9 %:lla ja vertailuhaarassa 44,4 %:lla potilaista ja 2 isatuksimabihaarassa 10,4 %:lla ja vertailuhaarassa 10,5 %:lla potilaista. 10,4 %:lla tutkimukseen osallistuneista isatuksimabihaaran potilaista ja 10,5 %:lla vertailuhaaran potilaista oli aiemmin todettu keuhkohtaumatauti tai astma, ja 38,6 %:lla isatuksimabihaaran potilaista ja 33,3 %:lla vertailuhaaran potilaista oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $<$ 60 ml/min/1,73 m²). Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa heistä 37,5 %:lla (41,6 %:lla isatuksimabihaarassa ja 33,3 %:lla vertailuhaarassa) oli luokan I tauti, 35,5 %:lla (34,4 %:lla isatuksimabihaarassa ja 36,6 %:lla vertailuhaarassa) luokan II tauti ja 25,1 %:lla (22,1 %:lla isatuksimabihaarassa ja 28,1 %:lla vertailuhaarassa) luokan III tauti kansainvälisen luokitusjärjestelmän (International Staging System, ISS) mukaan. Yhteensä 19,5 %:lla potilaista (15,6 %:lla isatuksimabihaarassa ja 23,5 %:lla vertailuhaarassa) oli tutkimuksessa aloittaessaan kromosomipoikkeavuus, johon liittyi suuri riski: 12,1 %:lla potilaista (9,1 %:lla isatuksimabihaarassa ja 15,0 %:lla vertailuhaarassa) oli del(17p)-mutaatio, 8,5 %:lla potilaista (7,8 %:lla isatuksimabihaarassa ja 9,2 %:lla vertailuhaarassa) t(4;14)-mutaatio ja 1,6 %:lla (0,6 %:lla isatuksimabihaarassa ja 2,6 %:lla vertailuhaarassa) t(14;16)-mutaatio.

Aiempien linjojen hoitojen määrän mediaani oli 3 (vaihteluväli 2–11). Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin proteasomin estäjää, kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin lenalidomidia ja 56,4 % oli saanut aiemmin kantasolusiirron. Suurin osa (92,5 %) potilaista oli refraktorisia lenalidomidille, 75,9 % proteasomin estäjälle ja 72,6 % sekä immuunivasteen muuntajalle että proteasomin estäjälle, ja 59 % potilaista oli ollut refraktorisia viimeisimmän linjan hoitona käytetyille lenalidomidille.

Hoidon keston mediaani oli Isa-Pd-ryhmässä 41,0 viikkoa ja Pd-ryhmässä 24,0 viikkoa.

ICARIA-MM-tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (progression free survival, PFS). Isa-Pd-hoitoa saaneilla potilailla etenemättömyysajan piteneminen merkitsi 40,4 %:n pienenemistä sairauden etenemisen tai kuoleman riskin suhteen.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 7, ja etenemättömyysajan ja kokonaiselinajan (overall survival, OS) Kaplan-Meier-käyrät on esitetty kuvissa 1 ja 2:

Taulukko 7 – Sarcalisa-valmisteen teho yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa verrattuna pomalidomidiin ja deksametasoniin multipppelin myelooman hoidossa (lähtöryhmien mukainen analyysi [intent-to-treat analysis, ITT analysis])

Päätetapahtuma	Sarcalisa + pomalidomidi + deksametasoni N = 154	Pomalidomidi + deksametasoni N = 153
Etenemättömyysaika^{a b}		
Mediaani (kuukausia) [95 %:n luottamusväli]	11,53 [8,936–13,897]	6,47 [4,468–8,279]
Riskitiheyksien suhde (HR) ^c [95 %:n luottamusväli]	0,596 [0,436–0,814]	
p-arvo (ositettu log rank -testi) ^c	0,0010	
Kokonaisvasteisuus^d Vasteen saaneet (täydellinen vaste lisäehdoin [sCR] + täydellinen vaste [CR] + VGPR + osittainen vaste [PR]), n (%) [95 %:n luottamusväli] ^e	93 (60,4) [0,5220–0,6817]	54 (35,3) [0,2775–0,4342]
Kerroinsuhde vs. vertailu [95 %:n tarkka luottamusväli]	2,795 [1,715–4,562]	
p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
sCR + CR, n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
VGPR, n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
PR, n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
Vähintään VGPR, n (%) [95 %:n luottamusväli] ^e	49 (31,8) [0,2455–0,3980]	13 (8,5) [0,0460–0,1409]
Kerroinsuhde vs. vertailu [95 %:n tarkka luottamusväli]	5,026 [2,514–10,586]	
p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Vasteen kesto^{f *} Mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] ^g	13,27 [10,612 – ei saavutettu]	11,07 [8,542 – ei saavutettu]

^a Riippumaton vasteita arvioiva komitea (Independent Response Committee, IRC) arvioi etenemättömyysaikoja koskevat tulokset keskuslaboratoriosta saatujen M-proteiinia koskevien tietojen ja keskitetysti tehtyjen kuvantamistutkimusten tarkastelun perusteella käyttämällä International Myeloma Working Group (IMWG) -kriteerejä.

^b Potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia tai jotka eivät olleet kuolleet ennen analyysin tiedonkeruun päättymistä tai toisen myeloomahoidon aloituspäivää, sensuroitiin siitä päivästä, jolloin tehtiin viimeinen vaatimukset täyttävä taudin arviointi, jossa ei todettu taudin etenemistä ja joka tehtiin ennen mahdollisen toisen myeloomahoidon aloittamista tai analyysin tiedonkeruun päättymispäivää sen mukaan, mikä näistä toteutui ensin.

^c Ositettu iän (< 75 vuotta vs. ≥ 75 vuotta) ja aiempien hoitolinjojen määrän (2 tai 3 vs. > 3) mukaan interaktiivisen teknologian avulla saatujen vastausten (IRT) perusteella.

^d IRC arvioi sCR:n, CR:n, VGPR:n ja PR:n käyttämällä IMWG-vastekriteerejä.

^e Arvioitu Clopper-Pearsonin menetelmällä.

^f Vasteen kesto määritettiin potilaille, jotka saavuttivat vähintään PR:n (93 potilasta isatuksimabihaarassa ja 54 potilasta vertailuhaarassa). Vasteen keston Kaplan-Meier-estimaatit.

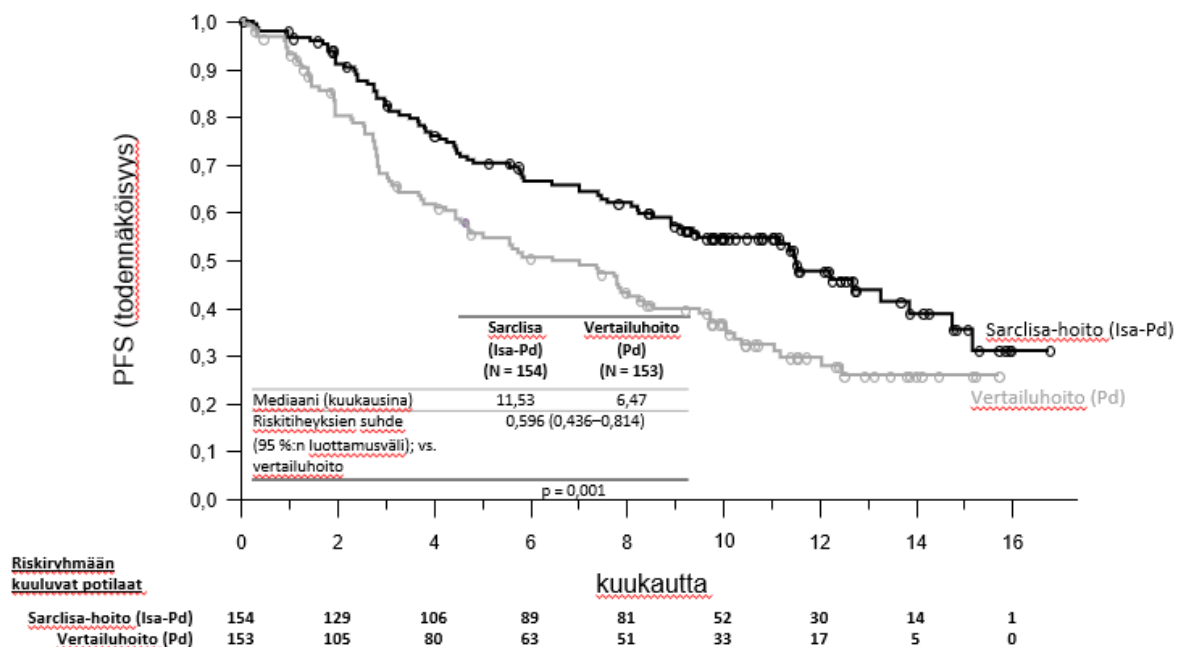
^g Kaplan-Meier-estimaattien luottamusväli lasketaan elossaolofunktion log-log-muunnoksella ja Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmillä.

*Tiedonkeruun päättymispäivä 11.10.2018. Seuranta-ajan mediaani = 11,60 kuukautta. HR < 1 suosii Isa-Pd-haaraa.

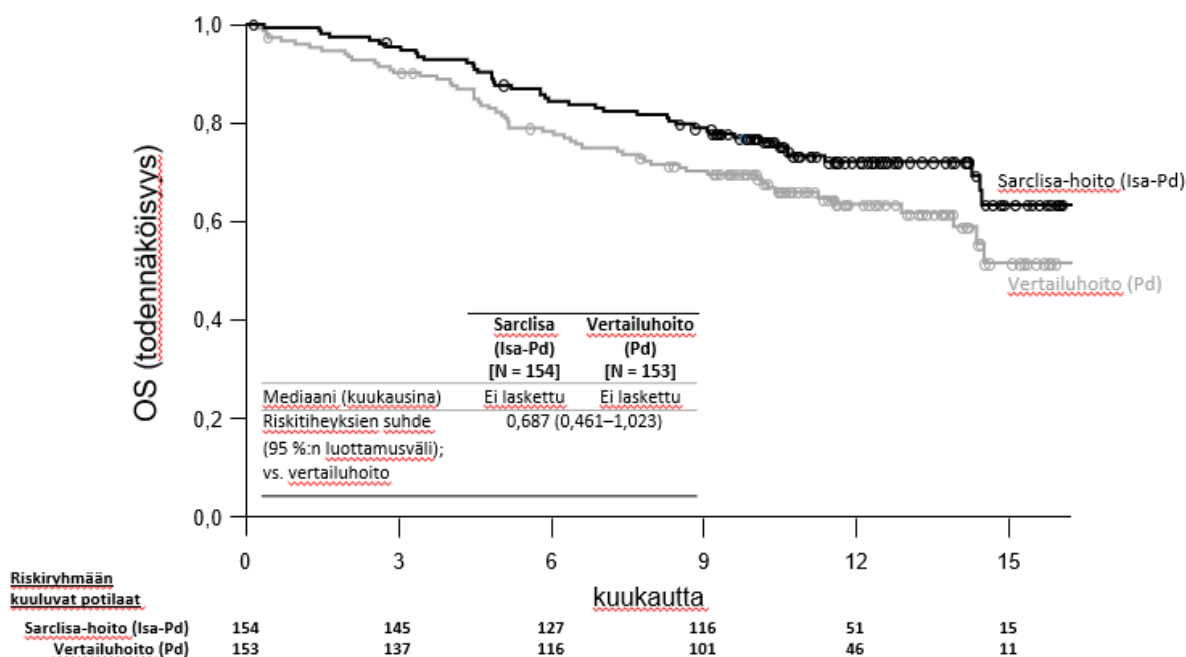
Potilailla, joilla oli suuri sytogeneettinen riski (keskuslaboratoriossa arvioitu), etenemättömyysajan mediaani oli 7,49 (95 %:n luottamusväli: 2,628 – ei laskettavissa) Isa-Pd-ryhmässä ja 3,745 (95 %:n luottamusväli: 2,793–7,885) Pd-ryhmässä (HR = 0,655; 95 %:n luottamusväli: 0,334–1,283). Etenemättömyysajan todettiin pidentyneen myös Isa-Pd-ryhmän potilailla, jotka olivat ≥ 75 -vuotiaita (HR = 0,479; 95 %:n luottamusväli: 0,242–0,946), potilailla, joilla ISS-luokka oli III heidän aloittaessaan tutkimuksessa (HR = 0,635; 95 %:n luottamusväli: 0,363–1,110), potilailla, joilla lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95 %:n luottamusväli: 0,297–0,847), potilailla, joilla aiempien linjojen hoitojen määrä oli > 3 (HR = 0,590; 95 %:n luottamusväli: 0,356–0,977), potilailla, jotka olivat olleet refraktorisia aiemmalle lenalidomidihoidolle (HR = 0,593; 95 %:n luottamusväli: 0,431–0,816) tai hoidolle proteasomin estäjällä (HR = 0,578; 95 %:n luottamusväli: 0,405–0,824) sekä potilailla, jotka olivat olleet refraktorisia viimeisimmän linjan hoitona käytetylle lenalidomidille ennen aloittamista tutkimuksessa (HR = 0,601; 95 %:n luottamusväli: 0,436–0,828). Ei ole saatavilla riittävästi tietoja, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä Isa-Pd-hoidon tehosta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet daratumumabia (yksi potilas isatuksimabihaarassa eikä yhtään potilasta vertailuhaarassa).

Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli vasteen saaneilla 35 päivää Isa-Pd-ryhmässä ja 58 päivää Pd-ryhmässä. Kun seuranta-ajan mediaani oli 52,44 kuukautta, lopullinen kokonaislinajan mediaani oli 24,57 kuukautta Isa-Pd-ryhmässä ja 17,71 kuukautta Pd-ryhmässä (HR = 0,776; 95 %:n luottamusväli: 0,594–1,015).

Kuva 1: Etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrät – ITT-populaatio – ICARIA-MM (IRC arvioi)



Kuva 2 – Kokonaiselinajan Kaplan-Meier-käyrät – ITT-populaatio – ICARIA-MM



Tiedonkeruun päättämispäivä = 11.10.2018

Tutkimuksessa ICARIA-MM (EFC14335) isatuksimabi-infusiossa käytettiin painon mukaan määritettyä tilavuutta. Tutkimuksen TCD14079 osassa B arvioitiin vakioitua tilavuuteen perustuvaa infuusiomenetelmää, joka on kuvattu kohdassa 4.2, ja farmakokineettiset simulaatiot vahvistivat, että kun infuusiot annettiin potilaan painon mukaan määritettynä tilavuutena tai 250 ml:n vakioituna tilavuutena, erot farmakokinetikassa olivat erittäin pienet (ks. kohta 5.2). Tutkimuksen TCD14079 osassa B ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja eikä tehoon eikä turvallisuuteen liittyviä eroja ICARIA-MM-tutkimukseen verrattuna.

IKEMA (EFC15246)

Karfilsomibin ja deksametasonin kanssa yhdistelmänä käytettävän Sarclisa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin relapsoitunutta ja/tai refraktorista multipplelmyeloomaa sairastavilla potilailla kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, kaksihaarisessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa IKEMA (EFC15246). Potilaat olivat saaneet yhdestä kolmeen aiempaa hoitoa. Potilaat, joilla oli primaarinen refraktorinen tauti tai jotka olivat aiemmin saaneet karfilsomibia tai jotka olivat refraktorisia aiemmalle hoidolle monoklonaalisella CD38-vasta-aineella, suljettiin pois.

Yhteensä 302 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan joko Sarclisa-valmistetta yhdistelmänä karfilsomibin ja deksametasonin kanssa (Isa-Kd-hoito, 179 potilasta) tai karfilsomibia ja deksametasonia (Kd-hoito, 123 potilasta). Hoitoa annettiin molemmissa ryhmissä 28 päivän hoitosyklinä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Sarclisa 10 mg/kg annettiin infusiona laskimoon kerran viikossa ensimmäisen hoitosyklin aikana ja sen jälkeen kahden viikon välein. Karfilsomibi annettiin infusiona laskimoon annoksella 20 mg/m² päivinä 1 ja 2; annoksella 56 mg/m² hoitosyklin 1 päivinä 8, 9, 15 ja 16; ja annoksella 56 mg/m² kunkin myöhemmän 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16. Deksametasoni (laskimoon isatuksimabi- ja/tai karfilsomibi-infusioiden antopäivinä, suun kautta muina päivinä) annettiin 20 mg:n annoksella kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat näiden kahden hoitoryhmän välillä kaiken kaikkiaan samankaltaiset. Potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 33–90), ja 8,9 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0 Isa-Kd-ryhmässä 53,1 %:lla ja Kd-ryhmässä 59,3 %:lla potilaista, se oli 1 Isa-Kd-ryhmässä 40,8 %:lla ja Kd-ryhmässä 36,6 %:lla

potilaista, 2 Isa-Kd-ryhmässä 5,6 %:lla ja Kd-ryhmässä 4,1 %:lla potilaista ja 3 Isa-Kd-ryhmässä 0,6 %:lla ja Kd-ryhmässä 0 %:lla potilaista. Munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden osuus oli 24,0 % Isa-Kd-ryhmässä ja 14,6 % Kd-ryhmässä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa heistä 53,0 %:lla oli luokan I tauti, 31,1 %:lla luokan II tauti ja 15,2 %:lla luokan III tauti kansainvälisen luokitusjärjestelmän (ISS) mukaan. Revised-ISS-luokitusjärjestelmän (R-ISS) mukaan 25,8 %:lla potilaista oli luokan I tauti, 59,6 %:lla luokan II tauti ja 7,9 %:lla luokan III tauti heidän aloittaessaan tutkimuksessa. Yhteensä 24,2 %:lla potilaista oli tutkimuksessa aloittaessaan kromosomipoikkeavuus, johon liittyi suuri riski: 11,3 %:lla potilaista oli del(17p)-mutaatio, 13,9 %:lla potilaista t(4;14)-mutaatio ja 2,0 %:lla t(14;16)-mutaatio. Lisäksi 42,1 %:lla potilaista oli gain(1q21)-poikkeavuus.

Aiempien linjojen hoitojen määrän mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–4), ja 44,4 % potilaista oli saanut yhtä aiemman linjan hoitoa. Yhteensä 89,7 % potilaista oli saanut aiemmin proteasomin estäjää, 78,1 % oli saanut aiemmin immuunivasteen muuntajaa (mukaan lukien ne 43,4 % potilaista, jotka olivat saaneet aiemmin lenalidomidia) ja 61,3 % oli saanut aiemmin kantasolusiirron. Yhteensä 33,1 % potilaista oli refraktorisia aiemmin annetulle proteasomin estäjälle, 45,0 % oli refraktorisia aiemmin annetulle immuunivasteen muuntajalle (mukaan lukien ne 32,8 % potilaista, jotka olivat refraktorisia lenalidomidille) ja 20,5 % oli refraktorisia sekä proteasomin estäjälle että immuunivasteen muuntajalle.

Hoidon keston mediaani oli Isa-Kd-ryhmässä 80,0 viikkoa ja Kd-ryhmässä 61,4 viikkoa.

IKEMA-tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS). Kun seuranta-ajan mediaani oli 20,73 kuukautta, etenemättömyysajan primaarianalyysissa Isa-Kd-ryhmän potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevä etenemättömyysajan piteneminen, mikä merkitsi sairauden etenemisen tai kuoleman riskin pienenemistä 46,9 %:lla verrattuna Kd-ryhmän potilaisiin.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 8, ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 3:

Taulukko 8: Sarclisa-valmisteen teho yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa verrattuna karfiltsomibiin ja deksametasoniin multipelin myelooman hoidossa (lähtöryhmien mukainen analyysi)

Päätetapahtuma	Sarclisa + karfiltsomibi + deksametasoni N = 179	Karfiltsomibi + deksametasoni N = 123
Etenemättömyysaika^a Mediaani (kuukausia) [95 %:n luottamusväli] Riskitiheyksien suhde (HR) ^b [99 %:n luottamusväli] p-arvo (ositettu log rank -testi) ^b	Ei saavutettu [ei saavutettu – ei saavutettu]	19,15 [15,77 – ei saavutettu]
Kokonaisvasteisuus^c Vasteen saaneet (sCR + CR + VGPR + PR) [95 %:n luottamusväli] ^d p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^b	86,6 % [0,8071–0,9122]	82,9 % [0,7509–0,8911]
CR	39,7 %	27,6 %
VGPR	33,0 %	28,5 %
PR	14,0 %	26,8 %
Vähintään VGPR (sCR + CR + VGPR) [95 %:n luottamusväli] ^d p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^{b e}	72,6 % [0,6547–0,7901]	56,1 % [0,4687–0,6503]

Päätetapahtuma	Sarclisa + karfiltsomibi + deksametasoni N = 179	Karfiltsomibi + deksametasoni N = 123
CR^f [95 %:n luottamusväli] ^d	39,7 % [0,3244–0,4723]	27,6 % [0,1996–0,3643]
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten potilaiden osuus^g [95 %:n luottamusväli] ^d p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^{b e}	29,6 % [0,2303–0,3688]	13,0 % [0,0762–0,2026]
Vasteen kesto^{h*} (vähintään PR) Mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli) ⁱ Riskitiheyksien suhde (HR) ^b [95 %:n luottamusväli]	Ei saavutettu [ei saavutettu – ei saavutettu]	Ei saavutettu [14,752 – ei saavutettu]
	0,0008	
	0,425 [0,269–0,672]	

^a Riippumaton vasteita arvioiva komitea arvioi etenemättömyysaikoja koskevat tulokset keskuslaboratoriosta saatujen M-proteiinia koskevien tietojen ja keskitetysti tehdyn kuvantamistutkimusten tarkastelun perusteella käyttämällä IMWG-kriteerejä.

^b Ositettu aiempien hoitolinjien määrän (1 vs. > 1) ja R-ISS-luokan (I tai II vs. III vs. ei luokiteltu) mukaan interaktiivisen teknologian avulla saatujen vastausten perusteella.

^c IRC arvioi sCR:n, CR:n, VGPR:n ja PR:n käyttämällä IMWG-vastekriteerejä.

^d Arvioitu Clopper–Pearsonin menetelmällä.

^e Nimellinen p-arvo.

^f CR tutkitaan lopullisen analyysin yhteydessä.

^g Perustuu herkkyystasoon 10⁻⁵ NGS-menetelmän mukaan ITT-populaatiossa.

^h Perustuu vasteen saaneisiin ITT-populaatiossa. Vasteen keston Kaplan–Meier-estimaatit.

ⁱ Kaplan–Meier-estimaattien luottamusväli lasketaan elossaolofunktion log-log-muunnoksella ja Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmillä.

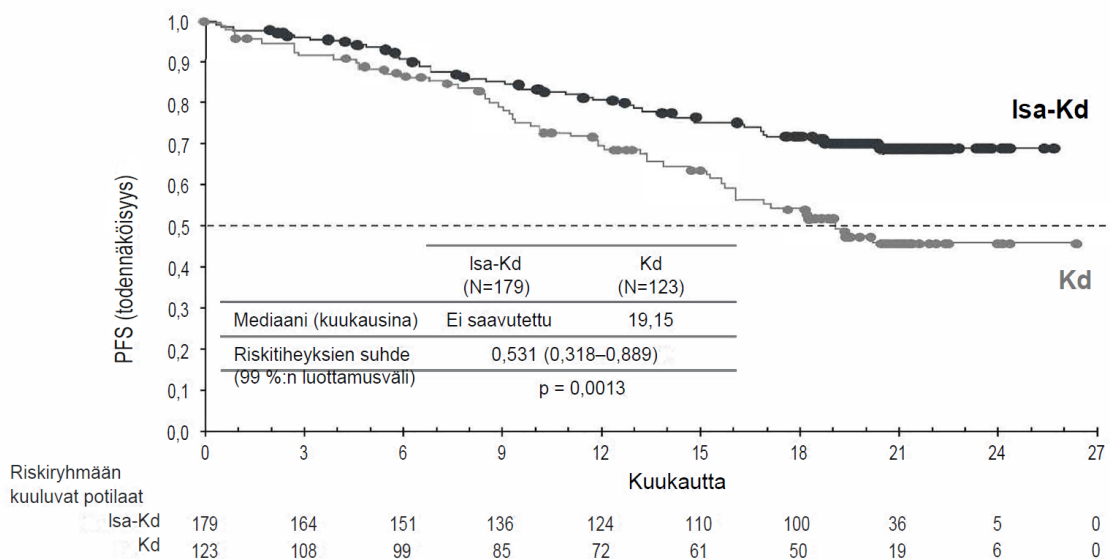
* Tiedonkeruun päättämispäivä 7.2.2020. Seuranta-ajan mediaani = 20,73 kuukautta. HR < 1 suosii Isa-Kd-haaraa.

Etenemättömyysajan todettiin parantuneen Isa-Kd-ryhmässä potilailla, joilla oli suuri sytogeneettinen riski (keskuslaboratoriossa arvioitu; HR = 0,724; 95 %:n luottamusväli: 0,361–1,451), potilailla, joilla oli gain(1q21)-kromosomipoikkeavuus (HR = 0,569; 95 %:n luottamusväli: 0,330–0,981), ≥ 65-vuotiailla potilailla (HR = 0,429; 95 %:n luottamusväli: 0,248–0,742), potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD-kaavalla laskettuna) oli < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95 %:n luottamusväli: 0,113–0,660), potilailla, joilla aiempien linjojen hoitojen määrä oli > 1 (HR = 0,479; 95 %:n luottamusväli: 0,294–0,778), potilailla, joilla ISS-luokka oli III heidän aloittaessaan tutkimuksessa (HR = 0,650; 95 %:n luottamusväli: 0,295–1,434), sekä potilailla, jotka olivat olleet refraktorisia aiemmalle lenalidomidihoidolle (HR = 0,598; 95 %:n luottamusväli: 0,339–1,055). Herkkyysanalyysissä, jossa tietoja ei sensuroitu toisen myeloomahoidon perusteella, etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu Isa-Kd-ryhmässä ja se oli 19,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 15,38 – ei saavutettu) Kd-ryhmässä (HR = 0,572; 99 %:n luottamusväli: 0,354–0,925; p = 0,0025).

Ei ole saatavilla riittävästi tietoja, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä Isa-Kd-hoidon tehosta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet daratumumabia (yksi potilas isatuksimabihaarassa eikä yhtään potilasta vertailuhaarassa).

Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli 1,08 kuukautta Isa-Kd-ryhmässä ja 1,12 kuukautta Kd-ryhmässä. Kun seurannan keston mediaani oli 20,73 kuukautta, 17,3 % Isa-Kd-haaran potilaista ja 20,3 % Kd-haaran potilaista oli kuollut.

Kuva 3 – Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät – ITT-populaatio – IKEMA (IRC arvioi)



Tiedonkeruun päättämispäivä = 7.2.2020.

Potilaista, joilla eGFR (MDRD-kaavalla laskettuna) oli lähtötilanteessa $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, todettiin täydellinen munuaisia koskeva vaste ($\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ainakin yhdessä arvioinnissa lähtötilanteen jälkeen) 52,0 %:lla (13/25) Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 30,8 %:lla (4/13) Kd-ryhmän potilaista. Pitkäkestoinen (≥ 60 päivää) täydellinen munuaisia koskeva vaste todettiin 32,0 %:lla (8/25) Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 7,7 %:lla (1/13) Kd-ryhmän potilaista. Niistä neljästä Isa-Kd-ryhmän potilaasta ja kolmesta Kd-ryhmän potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa vaikea munuaisten vajaatoiminta (MDRD-kaavalla laskettu eGFR $> 15 - < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), minimaalinen munuaisia koskeva vaste ($\geq 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ainakin yhdessä arvioinnissa lähtötilanteen jälkeen) todettiin 100 %:lla potilaista Isa-Kd-ryhmässä ja 33,3 %:lla potilaista Kd-ryhmässä.

Seurannan keston mediaani oli 43,96 kuukautta etenemättömyysajan lopullisessa analyysissä. Tällöin etenemättömyysajan mediaani oli Isa-Kd-ryhmässä 35,65 kuukautta ja vastaavasti Kd-ryhmässä 19,15 kuukautta; riskitehyyksien suhde 0,576 (95,4 %:n luottamusväli: 0,418–0,792). Validoidulla isatuksimabi-spesifisellä IFE-määrittelyllä (Sebia Hydrashift) lopullisessa analyysissä arvioitu täydellinen vaste (ks. kohta 4.5) oli 44,1 % Isa-Kd-ryhmässä ja vastaavasti 28,5 % Kd-ryhmässä; kerroinsuhde 2,094 (95 %:n luottamusväli: 1,259–3,482, deskriptiivinen $p = 0,0021$). Isa-Kd-ryhmän potilaista 26,3 % saavutti sekä negatiivisen tuloksen minimaalisen jäännöstaudin suhteen että täydellisen vasteen. Vastaava osuus Kd-ryhmässä oli 12,2 %; kerroinsuhde 2,571 (95 %:n luottamusväli: 1,354–4,882, deskriptiivinen $p = 0,0015$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sarclisa-valmisteen käytöstä hematopoeettisen kudoksen ja imukudoksen pahanlaatuisten kasvainten hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisissa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Isatuksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin 476:lla multipplia myeloomaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat isatuksimabia infuusiona laskimoon monoterapiana tai yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa annoksella 1–20 mg/kg, joka annettiin joko kerran viikossa, kahden viikon

välein, kahden viikon välein kahdeksan viikon ajan ja sen jälkeen neljän viikon välein tai kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen kahden viikon välein.

Isatuksimabin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen ja sen dispositio on kohdevälitteinen, koska se sitoutuu CD38-reseptoriin.

Isatuksimabialtistus (pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala annosvälillä, AUC) suurenee enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annos on 1–20 mg/kg kahden viikon välein, kun taas suhteessa annokseen ei havaita poikkeamaa, kun annos on 5–20 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen kahden viikon välein. Tämä johtuu ei-lineaarisen kohdevälitteisen puhdistuman suuresta vaikutuksesta kokonaispuhdistumaan alle 5 mg/kg:n annoksilla, kun taas suurilla annoksilla tämä vaikutus muuttuu merkityksettömäksi. Kun isatuksimabia annettiin annoksena 10 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen kahden viikon välein, mediaaniaika vakaan tilan saavuttamiseen oli 18 viikkoa ja kumulaatio oli 3,1-kertainen. Kliinisessä ICARIA-MM-tutkimuksessa, jossa relapsoitunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat isatuksimabia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa, vakaan tilan keskimääräinen (variaatiokerroin prosentteina) ennustettu huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 351 µg/ml (36,0 %) ja AUC 72 600 µg·h/ml (51,7 %). Vaikka isatuksimabi-infusion antamistapa vaihdettiin painon mukaan määritetyn tilavuuden antamiseen perustuvasta menetelmästä vakioituun tilavuuteen perustuvaan infuusiomenetelmään johtaen muutoksiin t_{max} -arvoissa, muutoksen vaikutus farmakokineettiseen altistukseen oli vähäinen: todettiin samansuuruiset simuloidut C_{max} -arvot vakaassa tilassa (283 µg/ml vs. 284 µg/ml) ja C_{trough} -arvot 4 viikon kohdalla (119 µg/ml vs. 119 µg/ml) keskipainoisilla (76 kg) potilailla. C_{max} - ja C_{trough} -arvot olivat vertailukelpoiset myös muissa painoryhmissä. Kliinisessä IKEMA-tutkimuksessa, jossa relapsoitunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat isatuksimabia yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa, vakaan tilan keskimääräinen (variaatiokerroin prosentteina) ennustettu huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 637 µg/ml (30,9 %) ja AUC 152 000 µg·h/ml (37,8 %).

Isatuksimabin ja pomalidomidin tai isatuksimabin ja karfiltsomibin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut niiden farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Isatuksimabin arvioitu kokonaisjakautumistilavuus on 8,75 l.

Metabolia

Isatuksimabi on suuri proteiini, joten sen odotetaan metaboloituvan saturoitumattomilla proteolyytisillä katabolisilla prosesseilla.

Eliminaatio

Isatuksimabilla on kaksi rinnakkaista eliminaatioreittiä: ei-lineaarinen kohdevälitteinen reitti, joka on vallitsevana pienillä pitoisuuksilla, ja ei-spesifinen lineaarinen reitti, joka on vallitsevana suurilla pitoisuuksilla. Kun pitoisuus plasmassa on terapeuttisella alueella, lineaarinen reitti on vallitsevana, ja eliminaationopeus pienenee ajan myötä 50 % vakaan tilan arvoon 9,55 ml/h (0,229 l/vrk). Tähän liittyvä terminaalinen puoliintumisaika on 28 vuorokautta.

Erityisryhmät

Ikä

Populaatiofarmakineettiset analyysit 476 potilaalla, jotka olivat 36–85-vuotiaita, osoittivat, että isatuksimabialtistus < 75-vuotiailla potilailla (n = 406) vastaa altistusta ≥ 75-vuotiailla (n = 70).

Sukupuoli

Populaatiofarmakineettisessä analyysissä 207 naispotilaalla (43,5 %) ja 269 miespotilaalla (56,5 %) ei osoitettu, että sukupuolella olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Populaatiofarmakineettisessä analyysissä 377 valkoihoisella (79 %), 25 aasialaisella (5 %), 18 mustaihoisella (4 %) ja 33:lla muihin etnisiin ryhmiin kuuluvalla potilaalla (7 %) ei osoitettu, että rodulla olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan.

Paino

476 potilaalla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä isatuksimabin puhdistuma suureni painon suurentuessa, mikä tukee valmisteen annostusta painon perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Isatuksimabia koskevia virallisia tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Populaatiofarmakokineettisten analyysien 476 potilaasta 65 potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta [kokonaisbilirubiiniarvo > 1-kertainen – 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) viitealueen ylärajaa suurempi] ja yhdellä potilaalla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo > 1,5-kertainen – 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo). Lievällä maksan vajaatoiminnalla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan. Kohtalaisen maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiiniarvo > 1,5-kertainen – 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiiniarvo > 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan ei tunneta. Koska isatuksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, ei kuitenkaan ole odotettavissa, että se poistuisi elimistöstä metaboloitumalla maksaentsyymien välityksellä, ja siksi maksan toiminnan muutosten ei oleteta vaikuttavan isatuksimabin eliminaatioon (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Isatuksimabia koskevia virallisia tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. 476 potilaalla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä oli mukana 192 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja < 90 ml/min/1,73 m²), 163 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ja < 60 ml/min/1,73 m²), ja 12 potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Analyysit viittasivat siihen, että lievällä, kohtalaisella tai vaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan normaaliin munuaisten toimintaan verrattuna.

Pediatriset potilaat

Isatuksimabia ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, joskaan valittu laji ei ole farmakologisesti herkkä, ja siksi tulosten merkitystä ihmisille ei tunneta. Genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Histidiini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen

Sarclisa-infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen 8 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) huoneenlämmössä (15–25 °C:ssa).

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Infuusiopussissa oleva valmiste ei ole herkkä valolle.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ml konsentraattia, joka sisältää 100 mg isatuksimabia 6 ml:n injektiopullossa, joka on tyypin I väritöntä kirkasta lasia ja suljettu ETFE-kopolymeerillä (eteenin ja tetrafluorieteenin kopolymeerillä) pinnoitetulla bromibutyylitulpalla. Injektiopulloissa on alumiininen suljin, jossa on harmaa repäisykorkki. Täyttötilavuus (5,4 ml) on määritetty niin, että injektiopullosta pystyy ottamaan 5 ml. Pakkaukset sisältävät yhden kerta-antoon tarkoitetun injektiopullon tai kolme injektiopulloa.

25 ml konsentraattia, joka sisältää 500 mg isatuksimabia 30 ml:n injektiopullossa, joka on tyypin I väritöntä kirkasta lasia ja suljettu ETFE-kopolymeerillä (eteenin ja tetrafluorieteenin kopolymeerillä) pinnoitetulla bromibutyylitulpalla. Injektiopulloissa on alumiininen suljin, jossa on sininen repäisykorkki. Täyttötilavuus (26 ml) on määritetty niin, että injektiopullosta pystyy ottamaan 25 ml. Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelut ennen laskimoon antoa

Infuusioliuos täytyy valmistaa aseptisissä olosuhteissa.

- Sarclisa-konsentraattiannos (mg) lasketaan potilaan painon mukaan (potilas punnitaan aina ennen hoitosykliä ja annettava annos säädetään painon mukaan, ks. kohta 4.2). Potilaan tarvitseman annoksen aikaansaamiseksi saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo.
- Sarclisa-konsentraattia sisältävistä injektiopulloista on ennen laimentamista tarkistettava silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Älä ravista injektiopulloja.

- 250 ml:n pussista, joka sisältää laimenninta, natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuosta (5 %), on poistettava tarvittavaa Sarclisa-konsentraattimäärää vastaava määrä laimenninta.
- Sarclisa-injektiopullosta otetaan oikea määrä Sarclisa-konsentraattia, joka laimennetaan 250 ml:n infuusiopussissa natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuoksella (5 %).
- Infuusiopussin täytyy olla valmistettu polyolefiineista (PO), polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP), polyvinyylikloridista (PVC), johon on lisätty di-(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP), tai etyylivinyliasetaatista (EVA).
- Pussia käännettäessä varovasti, jotta saadaan tasalaatuinen laimennettu liuos. Älä ravista.

Anto

- Infuusioliuos täytyy antaa infuusiona laskimoon käyttämällä laskimoinfuusioletkuja (PE, PVC DEHP:n kanssa tai ilman sitä, polybutadieeni (PBD) tai polyuretaani (PU)), joissa on 0,22 mikronin in-line-suodatin (polyeetterisulfoni (PES), polysulfoni tai nailon).
- Infuusioliuoksen antoaika riippuu infuusionopeudesta (ks. kohta 4.2).
- Käyttökuntoon saatettua infuusiopussia ei tarvitse suojata valolta tavanomaisessa keinovaloympäristössä.
- Älä anna Sarclisa-liuosta infuusiona samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa käyttämällä samaa laskimoyhteyttä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. toukokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELITYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Sarclisa-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on

- lisätä tietoisuutta häiriövaikutusten riskistä veriryhmämäärityksessä (vähäisemmät antigeenit) (positiivinen tulos epäsuorassa Coombsin kokeessa) ja häiriövaikutusten mahdollisista haitallisista kliinisistä seurauksista potilaalle
- antaa ohjeita tämän riskin hallintaan
- tehostaa terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden välistä viestintää ja jakaa luotettavaa ja oikea-aikaista tietoa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän tai toimittavan Sarclisa-valmistetta, ja kaikille veripalveluyksiköille/verensiirtokeskuksille toimitetaan ammatillisten organisaatioiden kautta seuraava koulutuspaketti kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Sarclisa on markkinoilla:

- terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille tarkoitettu koulutusmateriaali
- potilaskortti (Sarclisa-valmistetta määrääville tai toimittaville terveydenhuollon ammattilaisille).

1. TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE JA VERIPALVELUYKSIKÖILLE TARKOITETTU KOULUTUSMATERIAALI

Terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille tarkoitettu koulutusmateriaali sisältää:

- valmisteyhteenvedon
- terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille tarkoitettua esitteen
- potilaskortin.

1.1 Terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille tarkoitettu esite

Terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille tarkoitettu esite sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

Oleelliset tiedot turvallisuuteen liittyvästä huolenaiheesta "Häiriövaikutukset veriryhmämäärityksessä (vähäisemmät antigeenit) (positiivinen tulos epäsuorassa Coombsin kokeessa)":

- Punasoluihin sitoutunut isatuksimabi saattaa estää vähäisempien antigeenien vasta-aineiden toteamisen potilaan seerumista.
- Isatuksimabi ei vaikuta potilaan ABO- ja Rh-veriryhmien määrittämiseen.

Tietoa siitä, millä toimenpiteillä voidaan minimoida turvallisuuteen liittyvä huolenaihe, johon lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi liittyvät:

- Kaikille potilaille on tehtävä veriryhmämääritys ja seulonta ennen isatuksimabihoidon aloittamista. Ennen isatuksimabihoidon aloittamista voidaan harkita fenotyyppitystä paikallisen käytännön mukaisesti.

- Tällä hetkellä ei ole saatavilla tietoa siitä, kuinka kauan epäsuoraan Coombsin kokeeseen kohdistuvat häiriövaikutukset voivat jatkua viimeisen isatuksimabi-infuusion jälkeen. Isatuksimabin puoliintumisajan perusteella epäsuorassa Coombsin kokeessa voidaan saada isatuksimabivälitteisiä positiivisia tuloksia noin 6 kuukauden ajan viimeisen isatuksimabi-infuusion jälkeen, joten terveydenhuollon ammattilaisten on kehotettava potilasta pitämään potilaskorttia mukanaan, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut 6 kuukautta.
- Menetelmiä, joilla häiriövaikutuksia voidaan vähentää, ovat reagenssin punasolujen käsittely ditiotreitolilla (DTT) isatuksimabin sidosten katkaisemiseksi tai muut paikallisesti validoidut menetelmät. Kell-veriryhmäjärjestelmä on myös herkkä DTT-käsittelylle, joten kun allovasta-aineet on suljettu pois tai tunnistettu käyttämällä DTT-käsiteltyjä punasoluja, potilaalle on annettava Kell-negatiivisia yksiköitä.
- Jos kiireellinen verensiirto on tarpeen, voidaan antaa ABO/Rh-yhteensopivia punasoluja ilman sopivuuskoetta paikallisen veripalveluyksikön käytännön mukaisesti.
- Jos potilaalle tehdään suunniteltu verensiirto, terveydenhuollon ammattilaisten on ilmoitettava verensiirtokeskukseen epäsuoriin antiglobuliinikokeisiin kohdistuvien häiriövaikutusten riskistä.
- Valmisteyhteenvedon tutustumisen tärkeyttä on korostettava.
- Terveydenhuollon ammattilaisille on kerrottava, että potilaille on annettava potilaskortti ja että potilaita on kehotettava tutustumaan pakkausselosteeseen.

1.2 Potilaskortti

Potilaskortti sisältää lyhyesti ja ytimekkäästi seuraavat ”Häiriövaikutukset veriryhmämäärityksessä (vähäisemmät antigeenit) (positiivinen tulos epäsuorassa Coombsin kokeessa)” -riskiä koskevat tiedot sekä potilaalle että potilaan kanssa keskusteleville terveydenhuollon ammattilaisille:

- potilasta mahdollisesti hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, hätätilanteet mukaan lukien, suunnattu varoitusviesti siitä, että potilas käyttää Sarelisa-valmistetta (isatuksimabia) ja että tähän hoitoon liittyy tärkeänä tunnistettuna riskinä veriryhmämääritykseen (vähäisemmät antigeenit) kohdistuvien häiriövaikutusten riski (positiivisen tuloksen riski epäsuorassa Coombsin kokeessa), joka saattaa jatkua noin 6 kuukauden ajan viimeisen isatuksimabi-infuusion jälkeen
- selkeä maininta siitä, että potilaan on pidettävä tämä kortti mukanaan, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut 6 kuukautta
- lääkärin ja potilaan yhteystiedot.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
isatuksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg isatuksimabia 5 ml:ssa konsentraattia.
Yksi injektiopullo sisältää 500 mg isatuksimabia 25 ml:ssa konsentraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 80,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo, 100 mg/5 ml
3 injektiopulloa, 100 mg/5 ml
1 injektiopullo, 500 mg/25 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
isatuksimabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA; TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten isatuksimabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sarclisa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sarclisa-valmistetta
3. Miten Sarclisa-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sarclisa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sarclisa on ja mihin sitä käytetään

Mitä Sarclisa on

Sarclisa on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on isatuksimabi. Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Monoklonaaliset vasta-aineet, kuten Sarclisa, ovat proteiineja, jotka on kehitetty tunnistamaan kohdeaine ja kiinnittymään siihen. Sarclisa-valmisteen tapauksessa kohde on CD38-niminen aine, jota on multippelin myelooman, luuytimeen liittyvän syövän soluissa. Multippelin myelooman soluihin kiinnittymällä lääke auttaa elimistön luonnollista puolustusjärjestelmää (immuunijärjestelmää) tunnistamaan ja tuhoamaan näitä soluja.

Mihin Sarclisa-valmistetta käytetään

Sarclisa-valmistetta käytetään multippelin myelooman hoitoon potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet multippelin myelooman hoitoa.

Sitä käytetään yhdessä kahden muun lääkeyhdistelmän kanssa:

- pomalidomidin ja deksametasonin kanssa tai
- karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Sarclisa vaikuttaa, tai omasta Sarclisa-hoidostasi, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sarclisa-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Sarclisa-valmistetta

- jos olet allerginen isatuksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Sarclisa-valmistetta, ja noudata huolellisesti kaikkia ohjeita.

Infuusioreaktiot

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset infuusioreaktioiden oireita Sarclisa-infuusion aikana tai sen jälkeen – katso luettelo infuusioreaktioiden oireista kohdasta 4.

- Ennen Sarclisa-infuusion aloittamista sinulle saatetaan antaa lääkkeitä, jotka vähentävät infuusioreaktioita (ks. kohta 3).
- Infuusioreaktioita voi ilmetä Sarclisa-infuusion aikana tai sen jälkeen, ja ne saattavat olla vakavia. Nämä reaktiot ovat ohimeneviä. Sairaalan henkilökunta tarkkailee sinua huolellisesti hoidon aikana.

Jos sinulla ilmenee infuusioreaktio, lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä, joilla hoidetaan oireitasi ja ehkäistään komplikaatioita. Hän saattaa myös tilapäisesti lopettaa Sarclisa-infuusion tai hidastaa sitä tai lopettaa infuusion annon kokonaan.

Kuume ja valkosolujen niukkuus

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee kuumetta, sillä se saattaa viitata infektioon. Valkosolut ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan, ja Sarclisa voi pienentää niiden määrää.

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa verisolujesi määriä Sarclisa-hoidon aikana. Lääkäri saattaa määrätä sinulle antibioottia tai viruslääkettä infektioiden (esimerkiksi vyöruusun) ehkäisemiseksi tai lääkettä, joka auttaa suurentamaan valkosolujen määrää Sarclisa-hoidon aikana.

Sydänvaivat

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Sarclisa-valmistetta yhdessä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa, jos sinulla on sydänvaivoja tai olet joskus käyttänyt sydänlääkettä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos sinulla ilmenee hengitysvaikeuksia, yskää tai alaraajan turvotusta.

Tuumorilyysioireyhtymä

Syöpäsolujen nopeaa hajoamista (tuumorilyysioireyhtymä) saattaa ilmetä. Oireita voivat olla epäsäännöllinen sydämensyke, kouristuskohtaukset, sekavuus, lihaskouristukset tai virtsanerityksen väheneminen. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin näistä oireista.

Uusien syöpien riski

Potilailla on todettu uusia syöpiä Sarclisa-hoidon aikana, kun Sarclisa-valmistetta on annettu yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin tai karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa. Hoidon aikana lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa vointiasi uusien syöpien varalta.

Verensiirto

Jos tarvitset verensiirron, sinulta otetaan ensin verinäyte, josta selvitetään veriryhmäsi.

Kerro verinäytteen ottavalle henkilölle, että saat Sarclisa-hoitoa, koska se voi vaikuttaa tämän verikokeen tuloksiin.

Lapset ja nuoret

Sarclisa-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska tätä lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Sarclisa

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin saat Sarclisa-valmistetta, jos olet joskus ottanut sydänlääkettä.

Sarclisa-valmistetta käytetään yhdessä kahden muun lääkeyhdistelmän kanssa multipppelin myelooman hoitoon:

- pomalidomidin ja deksametasonin kanssa tai
- karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa.

Tutustu Sarclisa-valmisteen kanssa käytettävien muiden lääkkeiden pakkausselosteisiin saadaksesi niistä tietoa.

Raskaus

Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, ennen kuin käytät Sarclisa-valmistetta.

Sarclisa-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Sarclisa-valmisteen käytöstä.

Katso tietoja raskaudesta ja Sarclisa-valmisteen kanssa käytettävistä muista lääkkeistä näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteista.

Imetys

Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, ennen kuin käytät Sarclisa-valmistetta,

- koska Sarclisa saattaa erittyä rintamaitoon. Sen vaikutuksista lapseen ei ole tietoa.
- Sinä ja lääkäri päätätte, ovatko rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt suuremmat kuin lapselle koituvat riskit.

Ehkäisy

Sarclisa-valmistetta käyttävien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää. Keskustele lääkärin kanssa ehkäisymenetelmästä, jota sinun täytyy käyttää tänä aikana. Käytä ehkäisyä hoidon aikana ja 5 kuukautta Sarclisa-valmisteen viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sarclisa-valmisteeella ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Sarclisa-valmistetta kuitenkin käytetään muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Tutustu näiden muiden Sarclisa-valmisteen kanssa käyttämiesi lääkkeiden pakkausselosteisiin.

3. Miten Sarclisa-valmistetta annetaan

Miten paljon Sarclisa-valmistetta annetaan

Sinulle annettava Sarclisa-valmisteen määrä riippuu painostasi. Suositeltu annos on 10 mg Sarclisa-valmistetta yhtä painokiloa kohti.

Miten Sarclisa annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Sarclisa-valmisteen tiputuksena (infuusiona) laskimoon.

Miten usein Sarclisa-valmistetta annetaan

Sarclisa-valmistetta käytetään 28 päivän (4 viikon) hoitosykleinä. Sitä käytetään yhdessä kahden muun lääkkeen eli joko pomalidomidin ja deksametasonin tai karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa.

- Hoitosyklissä 1: Sarclisa annetaan kerran viikossa päivinä 1, 8, 15 ja 22
- Hoitosyklissä 2 ja sen jälkeen: Sarclisa annetaan kahden viikon välein – päivinä 1 ja 15.

Lääkäri jatkaa Sarclisa-hoitoasi niin kauan kuin hyödyt hoidosta ja haittavaikutukset ovat hyväksyttävissä.

Ennen Sarclisa-valmistetta annettavat lääkkeet

Infuusioreaktioiden todennäköisyyden pienentämiseksi sinulle annetaan seuraavia lääkkeitä ennen Sarclisa-valmistetta:

- allergisia reaktioita vähentävät lääkkeet (antihistamiinit)
- tulehdusta lievittävät lääkkeet (kortikosteroidit)
- kivun ja kuumeen lievittämiseen tarkoitettut lääkkeet.

Jos sinulta jää Sarclisa-annos väliin

On hyvin tärkeää, että menet kaikille vastaanottokäynneille, jotta saat hoidon oikeaan aikaan, niin että se toimii oikein. Jos et pääse tulemaan vastaanottokäynnille, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan uuden vastaanottoajan varaamiseksi.

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, miten hoitoasi jatketaan.

Jos saat enemmän Sarclisa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Sarclisa-valmisteen sinulle. Jos sinulle annetaan vahingossa liikaa valmistetta (yliannostus), lääkäri hoitaa ja seuraa sinulla ilmenneitä haittavaikutuksia.

Jos lopetat Sarclisa-valmisteen käytön

Älä lopeta Sarclisa-hoitoa ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri keskustelee Sarclisa-valmisteen haittavaikutuksista kanssasi ja selittää Sarclisa-hoidon mahdolliset riskit ja hyödyt.

Sairaalan henkilökunta tarkkailee vointiasi huolellisesti hoidon aikana. Kerro henkilökunnalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vaikutuksista:

Infuusioreaktiot – hyvin yleisiä (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos tulet huonovointiseksi Sarclisa-infuusion aikana tai sen jälkeen.

Infuusioreaktion vaikea-asteisia oireita ovat:

- kohonnut verenpaine
- hengenahdistuksen tunne
- vakava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio, voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta), johon liittyy hengitysvaikeuksia ja kasvojen, suun, nielun, huulten tai kielen turvotusta.

Yleisimpiä infuusioreaktion oireita ovat:

- hengenahdistuksen tunne
- yskä
- vilunväristykset
- pahoinvointi.

Infuusion aikana saattaa ilmetä myös muita haittavaikutuksia. Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa päättää tilapäisesti lopettaa Sarclisa-infuusion tai hidastaa sitä tai lopettaa infuusionannon kokonaan. Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa myös antaa sinulle muita lääkkeitä oireidesi hoitoon ja komplikaatioiden ehkäisemiseen.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos tulet huonovointiseksi Sarclisa-infuusion aikana tai sen jälkeen.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- punasolujen pienentynyt määrä (anemia)
- infektioiden torjunnassa tärkeiden tiettyjen valkosolujen (neutrofiilien tai lymfosyyttien) pienentynyt määrä
- verihitaleiden pienentynyt määrä (trombosytopenia) – kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee epätavallisia mustelmia tai epätavallista verenvuotoa
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- hengitystieinfektio (esimerkiksi nenässä, sivuonteloissa tai nielussa)
- ripuli
- keuhkoputkentulehdus
- hengenahdistuksen tunne
- pahoinvointi
- kuume, johon liittyy tiettyjen valkosolujen vaikea-asteinen väheneminen (kuumeinen neutropenia) (ks. lisätietoja kohdasta 2)
- oksentelu
- kohonnut verenpaine
- yskä
- väsymys (uupumus).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- sydänvaivat, jotka voivat ilmetä hengitysvaikeuksina, yskänä tai alaraajan turvotuksena, kun Sarclisa-valmistetta annetaan yhdessä karfilsomibin ja deksametasonin kanssa
- ruokahalun heikentyminen
- laihtuminen
- epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä)
- vyöruusu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sarclisa-valmisteen säilyttäminen

Sarclisa säilytetään sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja hävittää käyttämättömät lääkkeet. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sarclisa sisältää

- Sarclisa-valmisteen vaikuttava aine on isatuksimabi.
- Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg isatuksimabia.
- Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää joko 100 mg isatuksimabia 5 ml:ssa konsentraattia tai 500 mg isatuksimabia 25 ml:ssa konsentraattia.
- Muut aineet (apuaineet) ovat sakkaroosi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Sarclisa on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Se on väritön tai kellertävä neste, jossa ei käytännössä ole lainkaan näkyviä hiukkasia. Sarclisa toimitetaan kotelopakkauksessa, jossa on 1 tai 3 lasista injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Norge

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Sarclisa-injektiopullot on tarkoitettu ainoastaan kerta-antoon. Infuusioliuos täytyy valmistaa aseptisissa olosuhteissa, ja sen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen hoitopaikassa, jossa on käytettävissä elvytysvälineistö.

Sarclisa-valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

- Laske Sarclisa-konsentraatin tarvittava annos (mg) ja määritä potilaan painon mukaan injektiopullojen määrä, joka tarvitaan, jotta saadaan annos 10 mg/kg. Injektiopulloja saatetaan tarvita useampia kuin yksi.
- Tarkista Sarclisa-konsentraatista silmämääräisesti ennen laimentamista, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Poista 250 ml:n pussista, joka sisältää laimenninta, natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuosta (5 %), tarvittavaa Sarclisa-konsentraattimäärää vastaava määrä laimenninta.
- Ota Sarclisa-injektiopullostsa oikea määrä Sarclisa-konsentraattia ja laimenna se 250 ml:n infuusiopussissa natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuoksella (5 %).
- Infuusiopussin täytyy olla valmistettu polyolefiineista (PO), polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP), polyvinyylikloridista (PVC), johon on lisätty di-(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP), tai etyylivinyliasetaatista (EVA).
- Kääntelee pussia varovasti tasalaatuisen laimennetun liuoksen aikaansaamiseksi. Älä ravista.
- Anna infuusioliuos laskimoon käyttämällä laskimoinfuusioletkuja (PE, PVC DEHP:n kanssa tai ilman sitä, polybutadieeni (PBD) tai polyuretaani (PU), joissa on 0,22 mikronin in-line-suodatin (polyeetterisulfoni (PES), polysulfoni tai nailon).
- Anna infuusioliuos aikana, joka määräytyy infuusionopeuden mukaan (ks. EU-valmisteyhteenvetöön kohta 4.2).
- Käytä valmistettu Sarclisa-infuusioliuos välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.
- Käyttökuntoon saatettua infuusiopussia ei tarvitse suojata valolta tavanomaisessa keinovaloympäristössä.
- Älä anna Sarclisa-liuosta infuusiona samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa käyttämällä samaa laskimoyhteyttä.
- Hävitä käyttämätön liuos. Kaikki laimentamiseen ja antoon käytetty materiaali on hävitettävä tavanomaisten toimintaohjeiden mukaisesti.