

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

SARCLISA 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg isatuximab.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg isatuximab (5 ml = 100 mg)

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg isatuximab (25 ml = 500 mg)

Isatuximab är en immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikropp (mAb) framställd från en cellinje från däggdjur (kinesiska hamsterovarier, CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Färglös till gulaktig lösning, huvudsakligen fri från synliga partiklar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Sarclisa ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

#### Premedicinering

För att minska risken och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering med följande läkemedel ges före infusion med Sarclisa.

- Dexametason 40 mg oralt eller intravenöst (eller 20 mg oralt eller intravenöst till patienter  $\geq 75$  år).
- Acetaminofen 650 mg till 1000 mg oralt (eller motsvarande).
- H<sub>2</sub> antagonister (ranitidin 50 mg intravenöst eller motsvarande [t.ex. cimetidin]), eller orala protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol).
- Difenhydramin 25 mg till 50 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande [t.ex. cetirizin, prometiazin, dexklorfeniramin]). Intravenös administrering rekommenderas vid minst de 4 första infusionerna.

Den ovannämnda rekommenderade dosen för dexametason (oralt eller intravenöst) motsvarar den totala dosen som ges endast en gång innan infusion, före administrering av isatuximab och pomalidomid som en del av premedicineringen och basbehandlingen.

De rekommenderade substanserna för premedicinering bör administreras 15–60 minuter före infusion med Sarclisa. För patienter som inte har fått en infusionsrelaterad reaktion vid de 4 första infusionerna med Sarclisa, bör behovet av samtidig premedicinering övervägas.

#### *Behandling av neutropeni*

För att minska risken av neutropeni, bör användande av kolonistimulerandefaktorer (t.ex. G-CSF) övervägas. I händelse av grad 4 neutropeni, ska administrering av Sarclisa skjutas upp till dess att neutrofilantalet ökas till minst  $1,0 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.4)

#### Dosering

Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i kombination med pomalidomid och dexametason (isatuximab behandlingsregim), enligt schemat i tabell 1:

**Tabell 1: Doseringsschema för Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason**

Cykel	Doseringsschema
Cykel 1	Dag 1, 8, 15 och 22 (varje vecka)
Cykel 2 och efterföljande cykler	Dag 1, 15 (varannan vecka)

Durationen av varje behandlingscykel är 28 dagar. Behandlingen upprepas tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

För övriga läkemedel som administreras tillsammans med Sarclisa, se information i respektive gällande produktresumé.

Behandlingsschemat måste följas noggrant. Vid utebliven planerad Sarclisa-dos, administrera den uteblivna dosen så snart som möjligt och justera behandlingsschemat för att behålla behandlingsintervallet.

#### Dosjustering

Ingen dosreducering av Sarclisa rekommenderas.

Administrering av dos bör justeras om patienten får infusionsrelaterade reaktioner (se ”Administreringssätt” nedan).

För andra läkemedel som administreras tillsammans med Sarclisa, se information i respektive gällande produktresumé

#### Särskilda populationer

##### Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser, krävs ingen dosjustering hos äldre patienter.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser och klinisk säkerhet, rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska analyser, rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Data hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion är begränsade (se avsnitt 5.2), men det finns inget som tyder på att dosjustering krävs för dessa patienter.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sarclisa hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Sarclisa är avsett för intravenös användning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### Infusionshastigheter

Efter spädning ska Sarclisa-infusionen administreras intravenöst med inledande infusionshastighet enligt tabell 2 nedan (se avsnitt 5.1). En stegvis upptrappning av infusionshastigheten ska endast övervägas vid frånvaro av infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8).

**Tabell 2: Infusionshastigheter för administrering av Sarclisa**

	Spädningsvolymp	Inledande hastighet	Frånvaro av infusionsrelaterad reaktion	Hastighetshöjning	Maximal hastighet
Första infusionen	250 ml	25 ml/timme	i 60 minuter	25 ml/timme var 30:e minut	150 ml/timme
Andra infusionen	250 ml	50 ml/timme	i 30 minuter	50 ml/timme i 30 minuter som sedan ökas med 100 ml/timme var 30:e minut	200 ml/timme
Efterföljande infusioner	250 ml	200 ml/timme	—	—	200 ml/timme

Administreringen bör justeras om patienten får infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

- Hos patienter som får grad 2 (måttliga) infusionsrelaterade reaktioner, bör ett tillfälligt avbrott av infusionen övervägas och symtomatisk medicinering ges. Efter förbättring till grad  $\leq 1$  (lindrig), kan infusionen med Sarclisa återupptas, under noga övervakning och stödjande behandling vid behov, med högst hälften av den hastighet som användes vid infusionsstart. Om symtomen inte återkommer inom 30 minuter, kan infusionshastigheten ökas till initial doseringshastighet och därefter höjas stegvis, enligt tabell 2.
- Om symtomen inte avtar snabbt eller inte förbättras till grad  $\leq 1$ , efter avbrytande av Sarclisa-behandlingen, återkommer efter initial förbättring med lämplig medicinering, kräver sjukhusinläggning eller är livshotande (grad  $\geq 3$ ), ska behandlingen med Sarclisa avbrytas permanent och erforderlig stödjande behandling vid behov.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, oftast lätta till måttliga, har observerats hos 38,2 % av Sarclisa-behandlade patienter (se avsnitt 4.8). Alla infusionsrelaterade reaktioner sågs vid den första Sarclisa-infusionen och gick tillbaka samma dag vid 98 % av infusionerna. De vanligaste symtomen på infusionsrelaterade reaktioner var dyspné, hosta, frossa och illamående. De vanligaste allvarliga biverkningarna var hypertoni och dyspné (se avsnitt 4.8).

För att minska risken för och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska patienten, före Sarclisa-infusion, premedicineras med acetaminofen, H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpshämmare, difenhydramin eller motsvarande; dexametason ska användas både som premedicinering och anti-myelom behandling (se avsnitt 4.2). Tät uppföljning av vitala tecken ska göras under hela Sarclisa-infusionen. Vid behov ska Sarclisa-infusionen avbrytas och erforderlig symtomatisk behandling ges (se avsnitt 4.2). Om symtomen inte avtar efter avbruten Sarclisa-infusion, kommer tillbaka efter initial förbättring med symtomatisk medicinering, kräver sjukhusinläggning eller är livshotande, ska behandlingen med Sarclisa avbrytas permanent och erforderlig behandling ges.

### Neutropeni

Neutropeni av grad 3–4 har rapporterats som avvikande laboratorievärden (84,9 %) och neutropena komplikationer (30,3 %) har observerats hos patienter behandlade med Sarclisa (se avsnitt 4.8). Övervakning av det totala antalet blodkroppar bör ske regelbundet under hela behandlingen. Patienter med neutropeni ska övervakas för symtom på infektion. Ingen dosreduktion rekommenderas för Sarclisa. Senareläggning av Sarclisa-dosering och stödbehandling med kolonistimulerande faktorer (t.ex. G-CSF), bör övervägas för att minska risken för neutropeni (se avsnitt 4.2).

### Infektion

En högre incidens av infektioner inklusive infektioner av Grad  $\geq 3$ , vanligtvis lunginflammation, övre luftvägsinfektioner och bronkit, uppträdde vid behandling med Sarclisa (se avsnitt 4.8). Patienter som ges Sarclisa ska övervakas noga på tecken på infektion och lämplig standardbehandling sätts in. Överväg behandling med antibiotika och profylax med svamp- eller virushämmande läkemedel under behandlingen.

### Sekundära primära maligniteter

I ICARIA-MM-studien rapporterades sekundära primära maligniteter (SPM) hos 6 patienter (3,9 %) behandlade med Sarclisa och hos 1 patient (0,7 %) behandlad med pomalidomid och dexametason och det inkluderade 4 Sarclisa-behandlade patienter med skivepitelkarcinom och 1 patient behandlad med pomalidomid och dexametason (se avsnitt 4.8). Patienterna fortsatte behandlingen efter resektion av skivepitelkarcinomet. Den generella incidensen för sekundära primära maligniteter hos patienter behandlade med Sarclisa är 3 %. Läkare bör noggrant utvärdera patienter före och efter behandling för förekomst av SPM och påbörja behandlingen som anges, enligt IMWG (International Myeloma Working Group).

### Interferens med serologiskt test (indirekt antiglobulintest)

Isatuximab binder till CD38 på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). För att undvika eventuella problem med infusion av erythrocyter ska patientens blodtyp bestämmas och screenas innan den första behandling påbörjas. Fenotypbestämning enligt lokala rutiner kan övervägas innan behandling med Sarclisa påbörjas. Om behandling med Sarclisa redan påbörjats ska blodcentralen informeras. Patienten ska övervakas för en teoretisk risk för

hemolys. Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/Rh-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis. (se avsnitt 4.5). För tillfället finns ingen information tillgänglig gällande hur länge interferens med indirekt Coombs test, efter sista infusionen med Sarclisa, kan kvarstå. Baserat på halveringstiden för isatuximab antas isatuximab-medierat positivt indirekt Coombs test kvarstå i ca 6 månader efter sista infusionen.

#### Interferens med bestämning av komplett respons (CR)

Isatuximab är en monoklonal IgG kappa-antikropp som kan detekteras vid både serumproteinelektrofores (SPE) och genom immunofixation elektrofores (IFE), som används vid klinisk övervakning av endogent M-protein (se avsnitt 4.5). Denna interferens kan påverka bestämningen av CR och sjukdomsprogressionen hos vissa patienter med IgG kappa-myelomprotein. I isatuximab-gruppen var det tjugotvå patienter som fick kriteriet Very Good Partial Response (VGPR), där endast resterande för positiv immunofixation testades för interferens. Blodprover från dessa patienter testades genom masspektrometri för att separera isatuximab-signal från myelom-M-protein-signal (se avsnitt 4.5).

#### Äldre

Det finns endast begränsade data för patienter  $\geq 85$  år (se avsnitt 4.2).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Isatuximab har ingen påverkan på pomalidomids farmakokinetik eller vice versa.

#### Interferens med serologiska tester

Eftersom isatuximab, som är en anti-CD38 antikropp, binder till CD38 på ytan av erythrocyter, kan interferens med serologiska blodbankstester leda till ett falskt positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), antikroppsscreening, testceller för antikropsidentifiering och antihumant globulin (AHG) korstestning hos patienter som behandlas med isatuximab (se avsnitt 4.4). Metoder för att minska interferens av isatuximab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreititol (DTT) för att bryta isatuximab bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling ska Kell-negativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter.

#### Interferens med serumproteinelektrofores och immunofixeringstester

Isatuximab kan detekteras via serumproteinelektrofores (SPE) samt analys genom immunofixering (IFE), som används för att övervaka sjukdomsrelaterade monoklonala immunoglobuliner (M-protein), vilket kan påverka den inledande bedömningen av kompletta remissioner enligt kriterierna från *International Myeloma Working Group* (IMWG) (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med isatuximab och 5 månader efter utsättande av behandlingen.

#### Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av isatuximab under graviditet hos kvinnor. Inga djurstudier avseende reproduktionstoxicitet har gjorts på isatuximab. Det är känt att monoklonala IgG1-antikroppar passerar placenta efter graviditetens första trimester. Isatuximab rekommenderas inte för användning hos gravida kvinnor.

#### Amning

Det är okänt om isatuximab utsöndras i bröstmjölk hos människa. Humant IgG är känt för att utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer relativt snart. Men risken för det ammande barnet kan inte uteslutas under den korta tiden precis efter födseln. För denna specifika period behöver man besluta om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med isatuximab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Därefter kan isatuximab användas under amningen om det kliniskt behövs.

#### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data för att fastställa eventuella effekter av isatuximab på fertiliteten hos män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

För andra läkemedel som administreras tillsammans med isatuximab, se information i respektive gällande produktresumé.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sarclisa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) är neutropeni (46,7%), infusionsrelaterade reaktioner (38,2%), pneumoni (30,9%), övre luftvägsinfektion (28,3%), diarré (25,7%) och bronkit (23,7%).

De vanligaste allvarliga biverkningar är pneumoni (9,9%) och febril neutropeni (6,6%).

##### Tabell över biverkningar

Dessa biverkningar presenteras enligt NCI Common Toxicity Criteria, COSTART och enligt MedDRA organsystemklass. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvens, listas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna valdes baserat på en incidens av  $\geq 5\%$  (alla grader) eller  $\geq 2\%$  (grader  $\geq 3$ ) av patienter som behandlades med isatuximab behandlingsregim och baserat på att incidensen var  $\geq 5\%$  högre i gruppen som behandlades med isatuximab behandlingsregim jämfört med jämförelse-gruppen (pomalidomid och lågdos dexametason). Termerna förmaksflimmer och skivepitelkarcinom lades till på grund av deras kliniska relevans.

**Tabell 3<sup>a</sup>: Biverkningar rapporterade hos patienter med multipelt myelom behandlade med isatuximab i kombination med pomalidomid och lågdos dexametason (ICARIA-MM-studie)**

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens	Incidens (%) (N=152)	
			Alla grader	Grad $\geq 3$
Infektioner och infestationer	Pneumoni <sup>b</sup>	Mycket vanliga	47 (30,9)	40 (26,3)
	Övre luftvägsinfektion *	Mycket vanliga	43 (28,3)	5 (3,3)

	Bronkit*	Mycket vanliga	36 (23,7)	5 (3,3)
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	Skivepitelkarcinom	Vanliga	4 (2,6)	2 (1,3)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Neutropeni <sup>c</sup>	Mycket vanliga	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febril neutropeni	Mycket vanliga	18 (11,8)	18 (11,8)
<b>Metabolism och nutrition</b>	Minskad aptit*	Vanliga	15 (9,9)	2 (1,3)
<b>Hjärtat</b>	Förmaksflimmer	Vanliga	7 (4,6)	3 (2,0)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Dyspné*	Mycket vanliga	23 (15,1)	6 (3,9)
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré*	Mycket vanliga	39 (25,7)	3 (2,0)
	Illamående*	Mycket vanliga	23 (15,1)	0
	Kräkningar*	Mycket vanliga	18 (11,8)	2 (1,3)
<b>Undersökningar</b>	Viktminskning*	Vanliga	10 (6,6)	0
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterad reaktion	Mycket vanliga	58 (38,2)	4 (2,6)

<sup>a</sup> Endast TEAEs rapporteras i tabell 3. De hematologiska laboratorievärdena rapporteras i tabell 4.

<sup>b</sup> Termen pneumoni är en gruppering av följande termer: atypisk pneumoni, bronkopneumoni med aspergillos, pneumoni, Haemophilus pneumoni, influensapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, viruspneumoni, kandida pneumoni, bakteriell pneumoni, Haemophilus infektion, lunginflammation, svampneumoni och Pneumocystis jirovecii pneumoni.

<sup>c</sup> De hematologiska laboratorievärdena registrerades som TEAEs endast om de ledde till avbruten behandling och/eller dosjustering och/eller uppfyllde ett allvarligt kriterium och/eller definierades som en AESI.

\* Ingen grad 4

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Infusionsrelaterade reaktioner

I studien ICARIA-MM rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 58 patienter (38,2 %) behandlade med Sarclisa. Alla patienter som fick infusionsrelaterade reaktioner upplevde dessa vid första Sarclisa-infusionen, och 3 patienter (2,0 %) upplevde också infusionsrelaterade reaktioner vid andra infusionen och 2 patienter (1,3 %) vid den fjärde infusionen. Infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 rapporterades hos 3,9 %, grad 2 hos 31,6 %, grad 3 hos 1,3 % och grad 4 hos 1,3 % av patienterna. Alla infusionsrelaterade reaktioner var reversibla och gick tillbaka samma dag som infusionen i 98 % av fallen. Tecken och symtom på grad 3 eller högre infusionsrelaterade reaktioner innefattar dyspné, hypertoni och bronkospasm.

Incidensen för infusionsavbrott på grund av infusionsrelaterade reaktioner var 28,9 %.

Mediandurationen till infusionsavbrott var 55 minuter.

Avbrytande av behandling på grund av infusionsrelaterade biverkningar rapporterades hos 2,6 % av patienterna i isatuximab-gruppen.

### Infektioner

I studien ICARIA-MM var incidensen för infektion av grad 3 eller högre 42,8 %. Pneumoni var den vanligaste rapporterade svåra infektionen av grad 3 och rapporterades hos 21,7 % av patienterna som behandlats med isatuximab behandlingsregim jämfört med 16,1 % av patienterna i jämförelsegruppen



(pomalidomid och lågdos dexametason) och grad 4 hos 3,3 % av patienterna behandlade med isatuximab behandlingsregim jämfört med 2,7 % i jämförelsegruppen. Avbrytande av behandling på grund av infektion rapporterades i 2,6 % av patienterna behandlade med isatuximab behandlingsregim jämfört med 5,4 % i jämförelsegruppen. Dödliga infektioner rapporterades hos 3,3 % av patienterna behandlade med isatuximab behandlingsregim och hos jämförelsegruppen 4,0 %.

#### Hematologiska laboratorievärden

**Tabell 4 – Hematologiska laboratorietestabnormiteter hos patienter behandlade med isatuximab i kombination med pomalidomid och lågdos dexametason – jämfört med pomalidomid och lågdos dexametason (ICARIA-MM)**

Laborietest parameter	Sarclisa + pomalidomid + låg-dos dexametason n(%) (N=152)			Pomalidomid + låg-dos dexametason n(%) (N=147)		
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Anaemi	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropeni	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfopeni	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocytopeni	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Beräkning av procenttalet är kalkylerat på antalet patienter med minst en utvärdering av laborietest under perioden för observation.

#### Immunogenitet

Genom 6 kliniska studier inom multipelt myelom med isatuximab, som singelbehandling eller i kombination inkluderat ICARIA-MM (N=564) var incidensen av behandlingsframmbrytande anti-läkemedelsantikroppar (ADAs) 2,3%. Ingen effekt av ADAs observerades för isatuximab gällande farmakokinetik, effekt och säkerhet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

#### Tecken och symtom

Det finns ingen erfarenhet av överdosering från kliniska studier. I kliniska studier har intravenösa doser av isatuximab upp till 20 mg/kg administrerats.

#### Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av Sarclisa. I händelse av överdosering av isatuximab ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling ska omedelbart sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC38.

## Verkningsmekanism

Isatuximab är en IgG1-deriverad monoklonal antikropp som binder till en specifik extracellulär CD38-receptor-epitop. CD38 är ett transmembran-glykoprotein med mycket högt uttryck på myelomceller.

*In vitro* verkar isatuximab genom en IgG-Fc-beroende mekanism som innefattar: antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP) och komplementberoende cytotoxicitet (CDC). Isatuximab kan även utlösa tumörcellöd genom att inducera apoptos via en Fc-oberoende mekanism.

*In vitro* blockerar isatuximab CD38:s enzymaktivitet, vilken katalyserar syntes och hydrolys av cykliskt ADP-ribos som har kalciummobiliserande effekt. Isatuximab hämmar cADPR-produktion från extracellulärt NAD i myelomceller.

Isatuximab kan aktivera NK-celler *in vitro* i frånvaro av CD38-positiva tumörceller.

En minskning av totala antalet CD16<sup>+</sup>- och CD56<sup>+</sup>NK-celler, CD19<sup>+</sup>B-celler, CD4<sup>+</sup> T-celler och T<sub>REG</sub> (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>) *in vivo* observerades i perifert blod hos patienter som behandlades med isatuximab-monoterapi.

Vid monoterapi med Sarclisa hos myelompatienter inducerades klonal expansion av T-cellreceptorreperatoaren, vilket tyder på ett adaptivt immunsvär.

Kombinationen isatuximab och pomalidomid *in vitro* förstärker lysering av CD38 myelomceller – beroende av effektorceller (ADCC) och med direkt tumörcellödande aktivitet – jämfört med om isatuximab ges ensamt. *In vivo*-undersökningar i djur där en human myelomxenograftmodell i möss visade att kombinationen isatuximab och pomalidomid ger större antitumöraktivitet än vad isatuximab eller pomalidomid ger var för sig.

## Klinisk effekt och säkerhet

### ICARIA-MM (EFC14335)

Effekt och säkerhet av Sarclisa i kombination med pomalidomid och lågdos dexametason utvärderades i ICARIA-MM (EFC14335), som var en multi-center, multi-nationell, randomiserad, öppen, tvåarms fas III-studie hos patienter med recidiverande refraktärt myltipelt myelom. Patienterna hade fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare med sjukdomsprogression vid eller inom 60 dagar efter tidigare avslutad behandling. Patienter med primär refraktär sjukdom deltog inte.

Totalt 307 patienter randomiserades 1:1 för att få antingen Sarclisa i kombination med pomalidomid och lågdos dexametason (isatuximab-gruppen, 154 patienter) eller pomalidomid och lågdos dexametason (jämförelsegruppen, 153 patienter). Behandlingen gavs i 28-dagarscykler i båda grupperna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppnåddes. Sarclisa 10 mg/kg gavs som intravenös infusion en gång i veckan under första cykeln och därefter varannan vecka. Pomalidomid 4 mg peroralt togs en gång dagligen från dag 1 till 21 i alla 28-dagarscykler. Lågdos dexametason (peroralt/intravenöst) 40 mg (20 mg för patienter  $\geq 75$  år) gavs dag 1, 8, 15 och 22 i alla 28-dagarscykler.

Överlag var demografiska data och sjukdomsbild liknande mellan de två behandlingsgrupperna vid studiestart, med några mindre avvikelser. Medianpatientåldern var 67 år (36–86), 19,9% av patienterna var  $\geq 75$  år. ECOG PS var 0 hos 35,7% av patienterna i isatuximab-gruppen och 45,1% i jämförelsegruppen, 1 hos 53,9% av patienterna i isatuximabgruppen och 44,4% i jämförelsegruppen, 2 hos 10,4% av patienterna i isatuximabgruppen och 10,5% i jämförelsegruppen, 10,4% av patienterna i isatuximabgruppen och 10,5% i jämförelsegruppen hade haft KOL eller astma, 38,6% av patienterna i isatuximab-gruppen och 33,3% i jämförelse-gruppen hade haft nedsatt njurfunktion

(kreatininclearance <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Stadie för multipelt myelom enligt det internationella stadieindelningssystemet (ISS) var vid studiestart I hos 37,5% (41,6% i isatuximabgruppen och 33,3% i jämförelsegruppen), II hos 35,5% (34,4% i isatuximabgruppen och 36,6% i jämförelsegruppen) och III hos 25,1% (22,1% i isatuximabgruppen och 28,1% i jämförelsegruppen). Överlag hade 19,5% av patienterna (15,6% i isatuximabgruppen och 23,5% i jämförelsegruppen) högrisk kromosomavvikelse vid studiestart: del(17p), t(4;14) och t(14;16) förelåg hos 12,1% (9,1% i isatuximabgruppen och 15,0% i jämförelsegruppen), 8,5% (7,8% i isatuximabgruppen och 9,2% i jämförelsegruppen) respektive 1,6% (0,6% i isatuximabgruppen och 2,6% i jämförelsegruppen) av patienterna.

Medianantalet tidigare genomgångna behandlingar var 3 (2–11). Alla patienter fick en proteasomhämmare och lenalidomid innan behandling, och 56,4% av patienterna hade tidigare fått stamcellstransplantation. En majoritet av patienterna (92,5%) svarade inte på lenalidomidbehandling, 75,9% svarade inte på proteasomhämmare och 72,6% svarade inte på kombinationen immunmodulerare och proteasomhämmare, och 59% av patienterna svarade inte på lenalidomid vid den sista behandlingen.

Medianbehandlingstiden var 41,0 veckor för isatuximab-gruppen och 24,0 veckor för jämförelsegruppen.

Progressionsfri överlevnad ("Progression Free Survival", PFS) var primärt effektmått i ICARIA-MM. Förbättring i PFS representerade en 40,4 procentig minskning av risken för försämring eller död för patienter i isatuximab-gruppen.

Effektresultat presenteras i tabell 5 och Kaplan-Meier-grafer för PFS och generell överlevnad ses i figur 1 och 2:

**Tabell 5: Effekt av Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason i lågdos jämfört med pomalidomid och dexametason i lågdos, vid behandling av multipelt myelom (intent-to-treat-analys)**

Effektmått	Sarclisa + pomalidomid + lågdos dexametason N =154	Pomalidomid + lågdos dexametason N = 153
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a,b</sup></b>		
Median (månader) [95% KI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Risikkvot <sup>c</sup> [95% KI]	0,596 [0,436-0,814]	
p-värde (stratifierat log-rank-test) <sup>c</sup>	0,0010	
<b>Total svarsfrekvens<sup>d</sup></b> Antal med behandlingssvar (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95% KI] <sup>e</sup>	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Oddsquot vs jämförelsebehandling [95% exakt KI]	2,795 [1,715-4,562]	
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>c</sup>	<0,0001	
Stringent komplett behandlingssvar (sCR) + Komplett behandlingssvar (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)

<b>Effektmått</b>	<b>Sarclisa + pomalidomid + lågdos dexametason N =154</b>	<b>Pomalidomid + lågdos dexametason N = 153</b>
Mycket bra partiellt behandlingssvar (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Partiellt behandlingssvar (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR eller bättre n (%)</b> [95% KI] <sup>e</sup>	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Oddsquot vs jämförelsebehandling [95% exakt KI]	5,026 [2,514-10,586]	
p-värde (stratifierat Cochran-Mantel Haenszel) <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Svarsduration<sup>f</sup> *</b> Median i månader [95% KI] <sup>g</sup>	13,27 [10,612-EU]	11,07 [8,542-EU]

<sup>a</sup> PFS-resultat utvärderades av en oberoende behandlingssvarkommitté, baserat på centrala laboratoriedata på M-protein och central radiologisk bildgranskning, med kriterier fastställda av International Myeloma Working Group (IMWG).

<sup>b</sup> Patienter som inte hade progressiv sjukdom eller hade dött vid brytdatum för analys eller vid tidpunkten då ytterligare anti-myelombehandling inleddes, uteslöts vid det som kom först av senaste giltiga sjukdomsutvärdering som inte visade på progressiv sjukdom innan eventuell ytterligare anti-myelombehandling (i förekommande fall) eller vid brytdatum för analys, beroende på vilket som kom först.

<sup>c</sup> Stratifierat på ålder (<75 år vs. ≥75 år) och antal tidigare genomgångna behandlingar (2 eller 3 vs. >3) enligt IRT.

<sup>d</sup> sCR, CR, VGPR och PR utvärderades av den oberoende behandlingssvarkommittén med IMWG-kriterierna.

<sup>e</sup> Uppskattat med Clopper-Pearson-metoden.

<sup>f</sup> Svarsdurationen bestämdes för alla patienter som uppnådde ett svar på ≥PR (93 patienter i isatuximabgruppen och 54 patienter i jämförelsegruppen). Kaplan-Meier-estimat för svarsduration.

<sup>g</sup> KI för Kaplan-Meier-estimat beräknas med log-log-transformation av överlevnadsfunktion och metoder från Brookmeyer och Crowle.

\* Brytdatum var 11 oktober 2018. Median-uppföljningstid=11,60 månader. HR <1 innebär fördel för isatuximabgruppen.

EU: ej uppnått

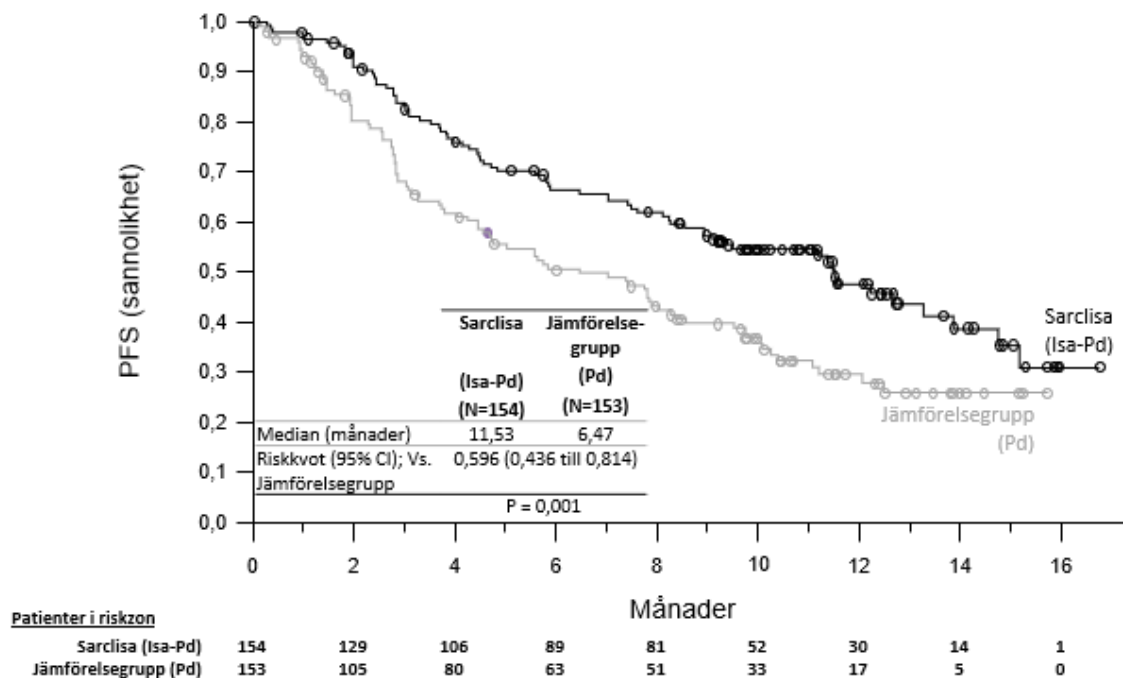
I patienter med högrisk-cytogenetik (utvärdering på centralt laboratorium) var median-PFS 7,49 (95 % KI: 2,628 till NC (non-calculable)) i isatuximab-gruppen och 3,745 (95 % KI: 2,793 till 7,885) i jämförelsegruppen (HR=0,655, 95 % KI: 0,334 till 1,283). PFS-förbättring i isatuximab-gruppen sågs även hos patienter ≥75 år (HR=0,479, 95 % KI: 0,242 till 0,946), med ISS(International Staging System) stadium III vid studiestart (HR= 0,635, 95 % KI: 0,363 till 1,110), med start-kreatininclearance <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR=0,502, 95 % KI: 0,297 till 0,847), med >3 tidigare behandlingar (HR=0,590, 95 % KI: 0,356 till 0,977) hos patienter som var refraktära mot tidigare behandling med lenalidomid (HR=0,593; 95% KI: 0,431 to 0,816) eller proteasomhämmare (HR=0,578, 95 % KI: 0,405 till 0,824) och hos de som var refraktära för lenalidomid vid sista omgången innan studiestart (HR=0,601, 95 % KI: 0,436 till 0,828).

Data är otillräckliga för att dra slutsatser kring effekten av isatuximab-regimen i patienter som nyligen behandlats med daratumumab (1 patient i isatuximabgruppen och ingen patient i jämförelsegruppen).

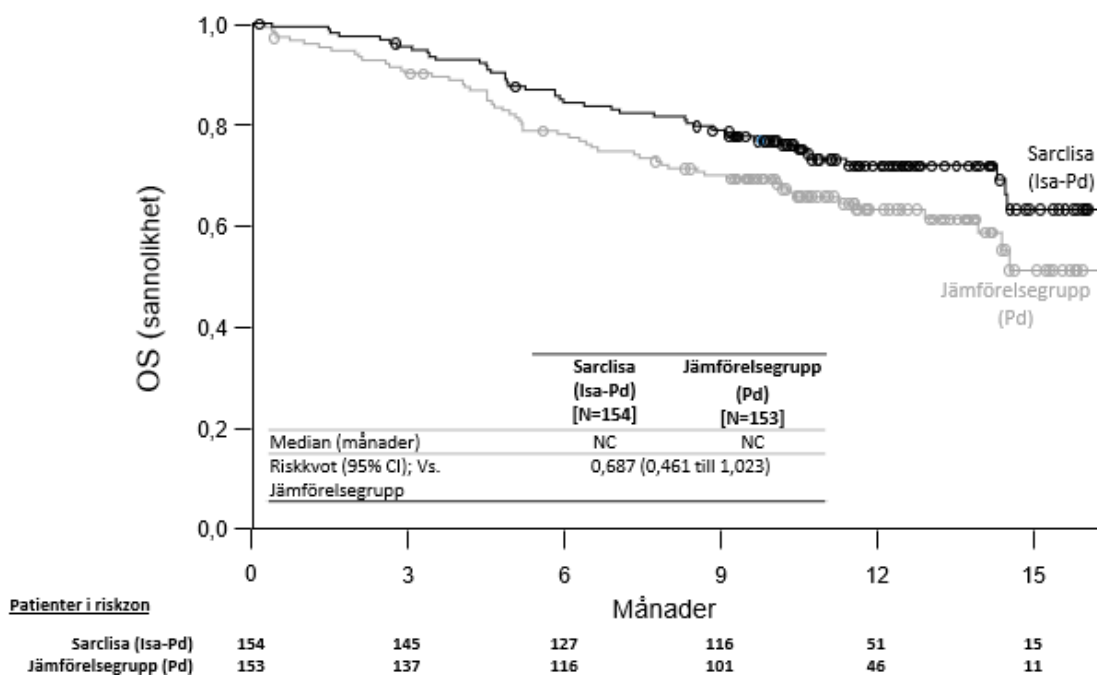
Mediantiden till första svaret hos de som svarade på behandlingen var 35 dagar i isatuximab-gruppen och 58 dagar i jämförelse-gruppen. Med en medianduration till uppföljning på 11,56 månader i isatuximab-gruppen och 11,73 månader i jämförelsegruppen, uppnåddes inte median-totalöverlevnad

för någon behandlingsgrupp. Riskkvoten för total överlevnad var 0,687 (95 % KI: 0,461 – 1,023, p-värde=0,0631).

**Figur 1: Kaplan-Meier-grafer för PFS – ITT-population – ICARIA-MM (utvärderat av en oberoende behandlingsvarkommitté)**



**Figur 2 – Kaplan-Meier-grafer för total överlevnad – ITT-population – ICARIA-MM**



Brytdatum = 11 oktober 2018

I ICARIA-MM (EFC12335)-studien användes en viktbaserad volym vid isatuximabinfusionen. Den fasta infusionsvolymen som beskrivs i avsnitt 4.2 utvärderades under studie TCD14079 del B, och farmakokinetisk simulering bekräftade att minimal skillnad ses i farmakokinetik efter injektion av en patientviktbaserad volym jämfört med en fast volym på 250 ml (se avsnitt 5.2). I studie TCD14079 del B sågs inga andra säkerhetsrelaterade signaler eller annan effekt än i ICARIA-MM-studien.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sarclisa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna tumörer i hematopoetisk och lymfoid vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Isatuximabs farmakokinetik utvärderades i 476 patienter med multipelt myelom, som behandlats med isatuximab som intravenös infusion, antingen ensamt eller i kombination med pomalidomid och dexametason, med doser på 1 till 20 mg/kg antingen en gång i veckan, en gång varannan vecka, eller först en gång varannan vecka i 8 veckor och därefter var fjärde vecka, eller varje vecka i fyra veckor och därefter varannan vecka.

Isatuximab uppvisar icke-linjär kinetik med målmedierad disposition på grund av bindningen till CD38-receptorn.

Isatuximabs exponering (ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan över doseringsintervallet, AUC) ökar mer än linjärt från 1 till 20 mg/kg vid dosering varannan vecka, medan ingen avvikelse från dosproportionalitet sågs mellan 5 och 20 mg/kg vid dosering varje vecka i fyra veckor följt av dosering varannan vecka. Detta beror på att icke-linjärt målmedierat clearance starkt bidrar till totalt clearance vid doser lägre än 5 mg/kg, medan det är en försumbar del vid högre doser. Efter dosering med isatuximab 10 mg/kg varje vecka i fyra veckor, följt av varannan vecka, var mediantiden för att uppnå steady-state 8 veckor med en 3,1-faldig ackumulering. Predikerat medelvärde (CV%) för maximal plasmakoncentration  $C_{max}$  och AUC vid steady-state var 351 µg/ml (36,0 %) respektive 72 600 µg.h/ml (51,7 %). Även om ändringen från administrering av viktbaserad till fast volym av isatuximab-infusionen resulterade i förändringar i  $t_{max}$  hade förändringen begränsad påverkan på farmakokinetik exponering, med jämförbara simulerade  $C_{max}$  vid steady-state (283 µg/ml vs 284 µg/ml) och  $C_{min}$  vid 4 veckor (119 µg/ml vs 119 µg/ml) för en patient med medianvikt (76 kg). Även för andra patientgrupper var  $C_{max}$  och  $C_{min}$  jämförbara.

Isatuximab och pomalidomid påverkade inte varandras farmakokinetik vid samadministrering.

### Distribution

Isatuximabs uppskattade totala distributionsvolym är 8,75 l.

### Metabolism

Isatuximab är ett stort protein och förväntas metaboliseras genom ej mättnadsbar proteolytisk katabolism.

### Eliminering

Isatuximab elimineras genom två parallella vägar, en icke-linjär målmedierad väg som dominerar vid låga koncentrationer, och en ospecifik linjär väg som dominerar vid högre koncentrationer. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer domineras den linjära eliminationsvägen och minskas över tid med 50 % till ett steady-state-värde på 9,55 ml/h (0,229 l/dag). Detta motsvaras av en terminal halveringstid på 28 dagar.

## Särskilda patientgrupper

### Ålder

Enligt en populationsfarmakokinetisk analys med 476 patienter i åldrarna 36 till 85 år är isatuximabs farmakokinetik jämförbar mellan åldrarna <75 år (n=406) och ≥75 år (n=70).

### Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys i patienter med 207 kvinnor (43,5 %) och 269 män (56,5 %) sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen på isatuximabs farmakokinetik.

### Ras

I en populationsfarmakokinetisk analys med 377 kaukasiska (79 %), 25 asiatiska (5 %), 18 svarta (4 %) och 33 övriga (7 %) patienter sågs ingen kliniskt relevant effekt på ras på isatuximabs farmakokinetik.

### Vikt

Isatuximabs exponering (AUC) vid steady-state minskade med ökande kroppsvikt.

### Nedsatt leverfunktion

Det har inte gjorts några formella studier i isatuximabpatienter med nedsatt leverfunktion. Av de 476 patienterna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade 65 patienter mildt nedsatt leverfunktion [totalt bilirubin 1 till 1,5 gånger övre normalgränsen (ULN) eller aspartataminotransferas (ASAT) > ULN] och 1 patient hade moderat nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1,5 till 3 gånger ULN och alla ASAT). Mildt nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt relevant effekt på isatuximabs farmakokinetik. Effekten av moderat (totalt bilirubin >1,5 till 3 gånger ULN och alla ASAT) och svårt (totalt bilirubin >3 gånger ULN och alla ASAT) nedsatt leverfunktion på isatuximabs farmakokinetik är okänd. Men eftersom isatuximab är en monoklonal antikropp förväntas den inte elimineras genom hepatisk-enzymatisk metabolism och därmed förväntas inte leverfunktionen påverka isatuximabs elimination (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Det har inte gjorts några formella studier i isatuximabpatienter med nedsatt njurfunktion. Den populationsfarmakokinetiska analysen i 476 patienter inkluderade 192 patienter med nedsatt njurfunktion ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$  uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR)  $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 163 patienter med moderat nedsatt njurfunktion ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$  e-GFR  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) och 12 patienter med svårt nedsatt njurfunktion (e-GFR  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Anslyser påvisade ingen kliniskt relevant effekt av mildt till svårt nedsatt njurfunktion på isatuximabs farmakokinetik, jämfört med normal njurfunktion.

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för isatuximab hos barn under 18 år har inte fastställts.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data påvisar inga särskilda risker hos människa baserat på konventionella toxicitetsstudier med upprepad dosering, även om de valda djurslagen inte svarar farmakologiskt och därmed är relevansen för människa oklar. Studier avseende genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoxicitet samt utvecklingsstudier har inte genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros  
Histidinhydrokloridmonohydrat  
Histidin  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Efter beredning

Kemisk och fysisk stabilitet har visats för Sarclisa infusionslösning i 48 timmar vid 2 °C – 8 °C, följt av 8 timmar (inklusive tiden för infusion) i rumstemperatur.

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och aseptiska förutsättningar. Inget skydd mot ljus krävs för förvaring i infusionspåsen.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml koncentrat innehållande 100 mg isatuximab i en 6 ml injektionsflaska av typ I färglöst glas förslutet med en EFTE (ko-polymer av etylen och tetrafluoroetylen)-brombutyl propp. Injektionsflaskorna är aluminiumförslutna med en grå flipp-off lock. Fyllningsvolymen har beräknats för att säkerhetsställa upptag av 5 ml (dvs 5,4 ml). Förpackningsstorlek om en eller tre injektionsflaskor.

25 ml koncentrat innehållande 500 mg isatuximab i en 30 ml injektionsflaska av typ I färglöst glas förslutet med en EFTE (ko-polymer av etylen och tetrafluoroetylen)-brombutyl propp. Injektionsflaskorna är aluminiumförslutna med en blå flipp-off lock. Fyllningsvolymen har beräknats för att säkerhetsställa upptag av 25 ml (dvs 26 ml). Förpackningsstorlek om en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Beredning av lösning för intravenös infusion

Beredning av infusionsvätska, lösning ska ske under aseptiska förhållanden.



- Dosen (mg) av Sarclisa-koncentrat ska beräknas baserad på patientens vikt (uppmätt före varje cykel för att justera till korrekt administrerad dos, se avsnitt 4.2). Mer än en injektionsflaska kan behövas för att upprätthålla korrekt dos för patienten.
- Före spädning, kontrollera Sarclisa injektionsflaskor visuellt för att säkerställa att de inte innehåller partiklar eller missfärgning.
- Skaka inte injektionsflaskorna.
- Den volym som motsvarar erforderlig volym Sarclisa-koncentrat ska dras bort från en infusionspåse på 250 ml innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid eller glukos 5%.
- Dra upp erforderlig volym Sarclisa-koncentrat och överför till 250 ml infusionspåsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 5%.
- Infusionspåsen måste vara av polyolefin (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med di (2-etylhexyl) ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Blanda försiktigt till en homogen utspädd lösning, genom att vända påsen upp och ner. Skaka inte.

### Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset (av PE, PVC med eller utan DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med ett in-line-filter (av polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Administreringstiden för infusionen är beroende på infusionshastigheten (se avsnitt 4.2).
- Vid förvaring i rumsbelysning behöver inte beredd infusionspåse förvaras i skydd av ljus.
- Sarclisa får inte ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.

### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

sanofi-aventis groupe  
54 rue La Boétie  
75008 Paris  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom den tid som <överenskommits med> CHMP.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

**Utbildningsmaterial för hälso-och sjukvårdspersonal (HCP) och blodbanker** ska innehålla följande nyckelelement:

- Produktresumé
- Broschyr för hälso-och sjukvårdspersonal och blodbanksbroschyr
- Patientkort.

**Broschyren för HCP och blodbanker** ska innehålla följande nyckelelement:

Relevant information om säkerhet gällande ”Interferens med indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test)”:

- Isauximab bundet till erythrocyter kan maskera detektering av antikroppar mot svaga antigener i patientens serum
- Bestämning av patientens AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte

Detaljer för att minimera säkerhet som framkommit som ytterligare riskminimeringsåtgärder genom följande åtgärder:

- Patienter ska typbestämmas och screenas innan de påbörjar behandling med isatuximab; Även fenotypbestämning kan övervägas innan påbörjad isatuximab-behandling, enligt lokal praxis.
- För tillfället finns ingen information tillgänglig gällande hur länge interferens med positivt indirekt Coombs test, efter sista infusionen med isatuximab. Baserat på halveringstiden för isatuximab antas isatuximab-medierat positivt indirekt Coombs test kvarstå i ca 6 månader efter sista isatuximabinfusionen. Hälso-och-sjukvårdspersonal ska därför råda patienten att bära med sig patientkortet under 6 månader efter avslutat behandling.
- Metoderna för att minska interferens av isatuximab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreitol (DTT) för att bryta isatuximabs bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling ska Kellnegativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter.
- Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/Rh-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis.
- Vid en planerad transfusion ska vårdgivarna göra blodcentralen uppmärksam på denna interferens med indirekta antiglobulintester.
- Hänvisning till behovet av att läsa produktresumén (SmPC).
- Hänvisning till behovet av att ge patientkortet till patienterna och att råda dem att läsa bipacksedeln.

### **Patientkort**

Patientkortet innehåller följande kortfattade och koncisa information om riskerna för ”Interferens med indirekt antiglobulintest (positivt indirekt Coombs test)” för både patienter och sjukvårdspersonal som får frågor från patienten:

- Ett varningsmeddelande till all sjukvårdspersonal som vid något tillfälle behandlar patienten, även i akutsituationer, att patienten använder Sarclisa (isatuximab) och att denna behandling är förknippad med en viktig identifierad risk för interferens med blodtypning (svaga antigen) (positivt indirekt Coombs test), vilket kan kvarstå i upp till 6 månader efter den sista isatuximab-infusionen

- En tydlig referens att patienten ska fortsätta bära detta kort till och med 6 månader efter avslutad behandling.
- Förskrivarens och patientens kontaktuppgifter.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

SARCLISA 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning  
isatuximab

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 100 mg isatuximab  
1 injektionsflaska med 25 ml koncentrat innehåller 500 mg isatuximab

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: sackaros, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 5 ml = 100 mg  
3 injektionsflaskor, 5 ml = 100 mg  
1 injektionsflaska, 25 ml = 500 mg

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Får ej skakas.



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp:  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi-aventis groupe  
54 rue La Boétie  
75008 Paris  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

SARCLISA 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning  
isatuximab  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml = 100 mg  
25 ml = 500 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Sarclisa 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning** isatuximab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Sarclisa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Sarclisa
3. Hur du ges Sarclisa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sarclisa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Sarclisa är och vad det används för**

##### **Vad Sarclisa är**

Sarclisa är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen isatuximab. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas monoklonala antikroppar.

Monoklonala antikroppar, såsom Sarclisa, är proteiner som har utvecklats för att känna igen och binda specifika målsubstanser i kroppen. Sarclisa har utformats för att binda en ytmolekyl kallad CD38 som finns på plasmacellerna (myelomcellerna), en sorts cancer i benmärgen. Genom att binda till CD38 på myelomcellerna, hjälper läkemedlet ditt immunförsvar (kroppens naturliga försvarssystem) att identifiera och förstöra dem.

##### **Vad Sarclisa används för**

Sarclisa används för behandling av multipelt myelom hos patienter som har genomgått minst 2 tidigare behandlingar för multipelt myelom.

Det används tillsammans med två andra läkemedel som heter pomalidomid och dexametason.

Kontakta din läkare om du har frågor på hur Sarclisa fungerar eller din behandling med Sarclisa.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Sarclisa**

##### **Du ska inte ges Sarclisa:**

- om du är allergisk mot isatuximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa och följ noga alla instruktioner.

##### **Infusionsrelaterade reaktioner**

## **Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du får infusionsrelaterade reaktioner under eller efter behandlingen med Sarclisa**– se avsnitt 4 för tecken på infusionsrelaterade reaktioner.

- Före behandlingen med Sarclisa kan du få läkemedel som minskar risken för infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 3).
- Infusionsrelaterade reaktioner kan uppstå under eller efter behandlingen med Sarclisa. Reaktionerna går tillbaka. Sjukvårdspersonalen kommer att bevaka dig noga under behandlingen.

Om du får infusionsrelaterade reaktioner kan läkaren eller sjuksköterskan ge dig andra läkemedel för att lindra symtomen och förebygga komplikationer, eller också kan Sarclisa-infusionen behöva temporärt avbrytas, saktas ned eller avbrytas helt.

## **Feber och minskat antal vita blodkroppar**

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du får feber, eftersom det kan vara ett tecken på infektion. Sarclisa kan minska antalet vita blodkroppar – vilka är viktiga för att motverka infektioner.

## **Blodtransfusion**

Om du behöver en blodtransfusion kommer du först att få lämna ett blodprov för att bestämma din blodgrupp.

Tala om för personen som tar provet att du behandlas med Sarclisa eftersom det kan påverka resultatet av blodprovet.

## **Barn och ungdomar**

Sarclisa rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Anledningen till det är att läkemedlet inte testats på den åldersgruppen.

## **Andra läkemedel och Sarclisa**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Sarclisa ges tillsammans med andra läkemedel. För att få information om dessa läkemedel, läs deras bipacksedlar.

## **Graviditet, amning och preventivmedel**

### Graviditet

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa.

Användning av Sarclisa under graviditet rekommenderas inte. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Sarclisa.

För information om graviditet för de andra läkemedlen som ges tillsammans med Sarclisa, se bipacksedlarna för respektive läkemedel.

### Amning

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa.

- Anledningen till detta är att läkemedlet kan passera över i bröstmjölk och det är inte känt hur läkemedlet kan påverka barnet.
- Du och din läkare avgör om nyttan med amningen överväger riskerna för ditt barn.

### Preventivmedel

Kvinnor som behandlas med Sarclisa och är i fertil ålder måste använda effektivt preventivmedel. Tala med din läkare om vilket preventivmedel du ska använda under behandlingen. Använd preventivmedel under behandlingen och under 5 månader efter sista Sarclisa-behandlingen.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Sarclisa påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Men isatuximab ges tillsammans med andra läkemedel som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Läs bipacksedeln för de andra läkemedlen som du får tillsammans med isatuximab.

### **3. Hur Sarclisa ges**

#### **Hur mycket Sarclisa ska du ges?**

Mängden Sarclisa som du kommer att få baseras på din kroppsvikt. Rekommenderad dos är 10 mg Sarclisa per kg kroppsvikt.

#### **Hur Sarclisa ges**

Läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Sarclisa som dropp via en ven (intravenös infusion).

#### **Hur ofta ges Sarclisa?**

Sarclisa ges i behandlingscykler som varar i 28 dagar (4 veckor). Det ges med två andra läkemedel som kallas pomalidomid och dexametason.

- I cykel 1: Sarclisa ges en gång varje vecka på dag 1, 8, 15 och 22
- I cykel 2 och efterföljande cykler: Sarclisa ges varannan vecka på dag 1 och 15

Din läkare kommer att behandla dig med Sarclisa så länge sjukdomen förbättras och biverkningarna är acceptabla.

#### **Läkemedel som ges före Sarclisa-infusion**

Du får följande läkemedel före infusionen med Sarclisa. Dessa läkemedel hjälper till att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner:

- läkemedel för att minska allergiska reaktioner (antihistaminer)
- läkemedel för att minska inflammation (kortison)
- läkemedel för att minska smärta och feber

#### **Om du missar en dos av Sarclisa**

Det är mycket viktigt att du kommer till alla inbokade behandlingstillfällen i rätt tid för att din behandling ska fungera. Om du glömmer ett behandlingstillfälle ska du boka in ett nytt så fort som möjligt.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att besluta hur behandlingen ska fortsätta.

#### **Om du har fått för stor mängd av Sarclisa**

Sarclisa kommer att ges av läkare eller sjuksköterska. Om det osannolika skulle inträffa att du får för mycket (en överdos) kommer din läkare att kontrollera och behandla biverkningarna.

#### **Om du slutar att använda Sarclisa**

Avsluta inte behandlingen med Sarclisa om du inte har diskuterat det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera biverkningarna med dig och kommer att förklara riskerna och nyttan med Sarclisabehandlingen.

Sjukvårdspersonalen kommer att övervaka dig noggrant under behandlingen. Tala genast om för dem om du får något av biverkningarna nedan.

**Infusionsrelaterade reaktioner – Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)  
**Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du känner dig dålig under eller efter infusionen med Sarclisa.**

De vanligaste allvarliga infusionsrelaterade reaktionerna är:

- högt blodtryck (hypertoni)
- andningsproblem

De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna är:

- andningsproblem
- hosta
- frossa
- illamående

Andra symtom kan också förekomma under infusionen. Läkaren eller sjuksköterskan kan överväga att tillfälligt stoppa, minska infusionshastigheten eller avbryta Sarclisa-infusionen. De kan också ge dig andra läkemedel för att behandla symtomen och förebygga komplikationer.

**Andra biverkningar**

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av de biverkningar som anges nedan:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler eller lymfocyter) som är viktiga för att motverka infektion.
- lågt antal blodplättar (trombocytopeni) – tala om för läkare eller sjuksköterska om du har onormala blåmärken eller blödningar.
- infektion i lungorna (lunginflammation)
- infektion i luftvägarna – (t.ex i näsan, bihålor eller svalg)
- diarré
- luftrörskatarr (bronkit)
- andningsproblem
- illamående
- feber med kraftig minskning av vissa vita blodkroppar (febril neutropeni) (se avsnitt 2 för ytterligare information)
- kräkningar

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- viktninskning

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av de biverkningar som anges ovan.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Sarclisa ska förvaras**

Sarclisa förvaras på sjukhuset eller kliniken.



Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”.  
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kommer att kasta läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är isatuximab.
- 1 ml koncentrat innehåller 20 mg isatuximab.
- Varje injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 100 mg isatuximab och varje injektionsflaska med 25 ml koncentrat innehåller 500 mg isatuximab.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är sackaros, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sarclisa är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det en färglös till gulaktig vätska huvudsakligen fri från synliga partiklar. Sarclisa tillhandahålls i förpackningar med 1 eller 3 injektionsflaskor av glas.

### Innehavare av godkännande

sanofi-aventis groupe  
54 rue La Boétie  
75008 Paris  
Frankrike

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Sanofi S.p.A  
Tel: +39 02 39394275

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536 389

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

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

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

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

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

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

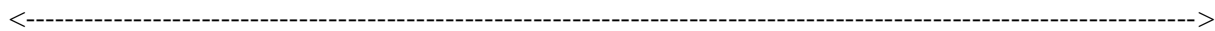
**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.



Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Sarclisa injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk. Beredning av infusionsvätska, lösning ska ske under aseptiska förhållanden och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

#### Beredning och administrering av Sarclisa

- Beräkna dosen (mg), av Sarclisa-koncentrat och antalet injektionsflaskor som krävs för dosen 10 mg/kg, baserat på patientens vikt. Mer än en injektionsflaska kan behövas.
- Före spädning, kontrollera Sarclisa-koncentratet visuellt för att säkerställa att de inte innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Den volym som motsvarar erforderlig volym Sarclisa-koncentrat ska dras bort från en infusionspåse på 250 ml innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid eller glukos 5%.
- Dra upp erforderlig volym Sarclisa-koncentrat och överför till 250 ml infusionspåsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 5%.  
Infusionspåsen måste vara av polyolefin (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med di (2-etylhexyl) ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Blanda försiktigt till en homogen utspädd lösning, genom att vända påsen upp och ner. Skaka inte.
- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset (av PE, PVC med eller utan DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med ett in-line-filter (av polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Längden för infusionen är beroende på infusionshastigheten (se SmPC avsnitt 4.2).
- Använd den beredda Sarclisa-infusionslösningen omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och aseptiska förutsättningar.
- Vid förvaring i rumsbelysning behöver inte beredd infusionspåse förvaras i skydd av ljus.
- Sarclisa får inte ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.
- Kassera alla oanvända rester av infusionen. Allt material som använts för spädning och administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar.