

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SARCLISA 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg isatuksimabi.

Üks viaal sisaldab 100 mg isatuksimabi 5 ml kontsentraadis (100 mg/5 ml).

Üks viaal sisaldab 500 mg isatuksimabi 25 ml kontsentraadis (500 mg/25 ml).

Isatuksimab on immunoglobuliin G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha (mAB), mis on toodetud imetaja rakukultuuris (hiina hamstri munasarja rakkudes, CHO).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal 5 ml isatuksimabi infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 1 mg polüsorbaat 80.

Üks viaal 25 ml isatuksimabi infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 5 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi (pH 6,0; osmolaalsus 350 kuni 400 mOsm/kg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

SARCLISA on näidustatud

- kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga ägenenud ja ravile allumatu hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning kelle haigus progresseerus viimase ravi ajal;
- kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt ühe raviskeemiga (vt lõik 5.1);
- kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, kellele ei sobi autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

SARCLISA't peab manustama tervishoiutöötaja raviasutuses, kus elustamisvahendid on saadaval.

Premedikatsioon

Infusioonireaktsiooni ennetamine

Enne SARCLISA manustamist on vajalik premedikatsioon järgmiste ravimitega, et vähendada infusioonireaktsioonide riski ja raskusastet:

- deksametasoon 40 mg suu kaudu või intravenoosselt (või 20 mg suu kaudu või intravenoosselt patsientidele vanuses ≥ 75 aastat) manustamisel koos isatuksimabi ja pomalidomiidiga; deksametasoon 20 mg (intravenoosselt isatuksimabi ja/või karfilsomiibi infusioonipäevadel ja suu kaudu teistel päevadel) manustamisel koos isatuksimabi ja karfilsomiibiga;

deksametasoon 20 mg (intravenoosselt isatuksimabi infusioonipäevadel ja suu kaudu teistel päevadel): manustamisel koos isatuksimabi, bortesomiibi ja lenalidomiidiga;

- paratsetamool 650 mg kuni 1000 mg suu kaudu (või samaväärne);
- H₂ antagonistid (ranitidiin 50 mg i.v. või samaväärne [nt tsimetidiin]) või suukaudsed prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, esomeprasool);
- difenhüdramiin 25 mg kuni 50 mg intravenoosselt või suu kaudu (või samaväärne, nt tsetrisiin, prometasiin, dekskloorfenipramiin). Vähemalt 4 esimese infusiooni jaoks on eelistatum intravenoosne manustamine.

Deksametasooni eelnevalt soovitatud annus (suu kaudu või intravenoosselt) vastab koguannusele, mis tuleb manustada ainult üks kord enne infusiooni premedikatsiooniks ja toetava ravina, enne isatuksimabi ja pomalidomiidi, enne isatuksimabi ja karfilsomiibi ning enne isatuksimabi, bortesomiibi ja lenalidomiidi manustamist.

Soovitatavad premedikatsiooniravimid tuleb manustada 15...60 minutit enne SARCLISA infusiooni algust. Kui patsiendil ei teki infusioonireaktsioone pärast SARCLISA esimest 4 manustamiskorda, võib kaaluda edasise premedikatsiooni vajadust.

Neutroopenia käsitlus

Neutroopenia riski vähendamiseks tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (nt G-CSF) manustamist. 3. või 4. raskusastme neutroopenia või febrilse neutroopenia ja/või neutropeenilise infektsiooni korral tuleb SARCLISA manustamine edasi lükata või vahele jätta kuni taastumiseni (vt lõik 4.4).

Infektsiooni ennetamine

Ravi ajal peab kaaluma antibakteriaalset ja viirusevastast profülaktikat (nt *herpes zoster*'i profülaktika) vastavalt ravijuhenditele (vt lõik 4.4).

Annustamine

SARCLISA soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (Isa-Pd raviskeem) või kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga (Isa-Kd raviskeem) või kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (Isa-VRd raviskeem).

SARCLISA manustamisskeemid on toodud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1. SARCLISA koos pomalidomiidi ja deksametasooniga või karfilsomiibi ja deksametasooniga manustamisskeem

Ravitsükklid	Manustamisskeem
1. ravitsükkel (28-päevane ravitsükkel)	1. päev, 8. päev, 15. päev ja 22. päev (1 kord nädalas)
Alates 2. ravitsüklist (28-päevased ravitsükklid)	1. päev, 15. päev (iga 2 nädala järel)

Iga ravitsükkel koosneb 28-päevasest perioodist. Ravi korraldatakse kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseni.

Tabel 2: SARCLISA koos bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga manustamisskeem

Ravitsükklid	Manustamisskeem
1. ravitsükkel (42-päevane ravitsükkel)	1. päev, 8. päev, 15. päev, 22. päev ja 29. päev
2. kuni 4. ravitsükkel (42-päevased ravitsükklid)	1. päev, 15. päev ja 29. päev (iga 2 nädala järel)
5. kuni 17. ravitsükkel (28-päevased ravitsükklid)	1. päev ja 15. päev (iga 2 nädala järel)
Alates 18. ravitsüklist (28-päevased ravitsükklid)	1. päev (iga 4 nädala järel)

Iga ravitsükkel koosneb 42-päevasest perioodist 1. kuni 4. ravitsükliks ning 28-päevasest perioodist alates 5. ravitsüklist. Ravi korraldatakse kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseni.

Koos SARCLISA'ga manustatavate teiste ravimite kohta lugege teavet lõigust 5.1 ja vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Vahelejäänud annus

Manustamisskeemi tuleb hoolikalt järgida. Kui SARCLISA kavandatud annuse manustamine jääb vahele, manustage see esimesel võimalusel ja kohandage vastavalt raviskeemi, säilitades raviintervalli.

Annuse kohandamine

SARCLISA annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Manustamist tuleb kohandada, kui patsiendil tekivad infusioonireaktsioonid (vt lõiku „Manustamisviis“ allpool) või 3. või 4. raskusastme neutropeeniat või febrilist neutropeeniat ja/või neutropeenilise infektsiooni korral (vt „Neutropeeniat käsitlev“ eespool).

Koos SARCLISA'ga manustatavate teiste ravimite puhul tuleb arvestada vastavate ravimi omaduste kokkuvõtete soovistega.

Eripopulatsioonid

Eakad

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi alusel ei ole eakatel patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi ja kliiniliste andmete alusel ei ole kerge ($GFR \geq 60 \dots < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kuni raske ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) neerukahjustusega, sh lõppstaadiumi neeruhaigusega ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi alusel ei ole kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1 kuni $1,5$ korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) $> \text{ULN}$) patsientidel annuse kohandamine vajalik. Mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni 3 korda ULN ja mistahes ASAT) ja raske (üldbilirubiin > 3 korda ULN ja mistahes ASAT) maksakahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2) ning ei saa anda tõendus põhiseid soovitusi annuse kohandamiseks neil patsientidel.

Lapsed

Lisaks heaks kiidetud näidustustele on SARCLISA't uuritud retsidiiveeruva või refraktaarse ägeda lümfoblastse või müeloidse leukeemiaga lastel vanuses 28 päeva kuni < 18 aastat, kuid efektiivsus ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

SARCLISA on intravenoosseks manustamiseks. Juhiseid ravimi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

Infusioonikiirus

Pärast lahjendamist tuleb SARCLISA infusioon manustada intravenoosselt infusioonikiirusega, mis on järgnevas tabelis 3 (vt lõik 5.1). Infusioonikiiruse järk-järgulist suurendamist tohib kaaluda ainult juhul, kui infusioonireaktsioone ei ole (vt lõik 4.8).

Tabel 3: SARCLISA manustamise infusioonikiirused

	Lahjendus- maht	Algkiirus	Infusiooni- reaktsiooni puudumine	Kiiruse järk- järguline suurendamine	Maksimaalne kiirus
Esimene infusioon	250 ml	25 ml/tund	60 minuti jooksul	25 ml/tund iga 30 minuti järel	150 ml/tund
Teine infusioon	250 ml	50 ml/tund	30 minuti jooksul	50 ml/tund iga 30 minuti järel, seejärel suurendamine 100 ml/tund iga 30 minuti järel	200 ml/tund
Järgnevad infusioonid	250 ml	200 ml/tund	—	—	200 ml/tund

Manustamist peab kohandama, kui patsiendil tekivad infusioonireaktsioonid (vt lõik 4.4).

- Patsientidel, kellel tekivad sekkumist vajavad 2. raskusastme (mõõdukad) infusioonireaktsioonid, tuleb kaaluda infusiooni ajutist katkestamist ja võib rakendada täiendavat sümptomaatilist ravi. Pärast sümptomite paranemist raskusastmeni ≤ 1 (kerge) võib SARCLISA infusiooni jätkata esialgsest infusioonikiirusest poole aeglasemalt koos hoolika jälgimise ja vajadusel toetava raviga. Kui sümptomid ei kordu 30 minuti pärast, võib infusioonikiirust suurendada algkiiruseni ja seejärel järk-järgult, vastavalt tabelile 3.
- Kui sümptomid ei taandu kiiresti või seisund ei parane raskusastmeni ≤ 1 pärast SARCLISA infusiooni katkestamist, püsivad või süvenevad vaatamata asjakohaste ravimite manustamisele või vajavad haiglaravi või on eluohtlikud, peab ravi SARCLISA'ga püsivalt lõpetama ja vajadusel tuleb rakendada täiendavat toetavat ravi.
- ≥ 3 . raskusastme ülitundlikkusreaktsioonide või infusioonireaktsioonide korral peab ravi SARCLISA'ga püsivalt lõpetama.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusioonireaktsioonid

Infusioonireaktsioone, mis olid enamasti kerged või mõõdukad, täheldati 38,2% SARCLISA'ga ravitud patsientidest uuringus ICARIA-MM, 45,8% patsientidest, keda raviti raviskeemiga Isa-Kd uuringus IKEMA ning 24,0% patsientidest, keda raviti raviskeemiga Isa-VRd uuringus IMROZ (vt lõik 4.8). Uuringus ICARIA-MM algasid kõik infusioonireaktsioonid SARCLISA esimese infusiooni ajal ja taandusid 98% infusioonide korral samal päeval. Infusioonireaktsioonide kõige sagedasemad sümptomid olid muu hulgas düspnoe, köha, külmavärinad ja iiveldus. Kõige sagedasemad tõsised nähud ja sümptomid olid muu hulgas hüpertensioon, düspnoe ja bronhospasm. Uuringus IKEMA tekkis 99,2% infusioonireaktsioonidest infusioonipäeval. 94,4% raviskeemiga Isa-Kd ravitud patsientidest, kellel tekkis infusioonireaktsioon, tekkis see esimese ravitsükli jooksul. Kõik infusioonireaktsioonid taandusid. Infusioonireaktsiooni kõige sagedasemad sümptomid olid muu hulgas köha, düspnoe, ninakinnisus, oksendamine ja iiveldus. Kõige sagedasemad tõsised nähud ja sümptomid olid muu hulgas hüpertensioon ja düspnoe. Uuringus IMROZ algasid infusioonireaktsioonid kõigil patsientidel infusioonipäeval, enamasti esimese SARCLISA infusiooni ajal, ja taandusid samal päeval 97,3%-l patsientidest. Kõik infusioonireaktsioonid taandusid. Infusioonireaktsiooni kõige sagedasemad sümptomid olid düspnoe ja külmavärinad. Kõige sagedasem raske näht ja sümptom oli hüpertensioon (vt lõik 4.8).

Pärast SARCLISA manustamist on siiski täheldatud ka tõsiseid infusioonireaktsioone, k.a raskeid anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.8).

Infusioonireaktsioonide riski ja raskusastme vähendamiseks tuleb enne SARCLISA infusiooni teha patsientidele premedikatsioon paratsetamooli, difenhüdramiini või võrdväärse ravimiga; deksametasooni tuleb kasutada nii premedikatsiooniks kui ka müeloomivastases ravis (vt lõik 4.2). Elutähtsaid näitajaid tuleb sageli jälgida SARCLISA kogu infusiooni jooksul. Vajadusel katkestada SARCLISA infusioon ja rakendada sobivaid meditsiinilisi ja toetavaid meetmeid (vt lõik 4.2). Kui sümptomid ei taandu raskusastmeni ≤ 1 pärast SARCLISA'ga infusiooni katkestamist, püsivad või süvenevad, vaatamata asjakohaste ravimite manustamisele või vajavad haiglaravi või on eluohtlikud, peab ravi SARCLISA'ga püsivalt lõpetama ja rakendama asjakohast ravi.

Neutropeenia

Neutropeeniast laboratoorse leiuna teatati 96,1% ja kõrvaltoimena⁽¹⁾ 46,7% Isa-Pd raviskeemiga ravitud patsientidest, kusjuures 3...4. raskusastme neutropeeniast teatati laboratoorse leiuna 84,9% patsientidest ja kõrvaltoimena 45,4% patsientidest. Neutropeenilisi tüsistusi täheldati 30,3% patsientidest, k.a febrilset neutropeeniat 11,8% ja neutropeenilisi infektsioone 25,0%. Neutropeeniast laboratoorse leiuna teatati 54,8% ja kõrvaltoimena⁽¹⁾ 4,5% Isa-Kd raviskeemiga ravitud patsientidest, kusjuures 3...4. raskusastme neutropeeniast teatati laboratoorse leiuna 19,2% patsientidest (3. raskusastmega 17,5% ja 4. raskusastmega 1,7%) ning kõrvaltoimena 4,0% patsientidest. Neutropeenilisi tüsistusi täheldati 2,8% patsientidest, k.a febrilset neutropeeniat 1,1% ja neutropeenilisi infektsioone 1,7%. Neutropeeniast laboratoorse leiuna teatati 87,5% ja kõrvaltoimena 30% Isa-VRd raviskeemiga ravitud patsientidest, kusjuures 3...4. raskusastme neutropeeniast teatati laboratoorse leiuna 54,4% patsientidest (3. raskusastmega 35,7% ja 4. raskusastmega 18,6%) ning kõrvaltoimena 30% patsientidest. Neutropeenilisi tüsistusi on täheldatud 12,5% patsientidest, sealhulgas febrilset neutropeeniat 2,3% ja neutropeenilist infektsiooni 10,6% (vt lõik 4.8). Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida täielikku hemogrammi. Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes. SARCLISA annuse vähendamine ei ole soovitatav. Neutropeenia riski vähendamiseks tuleb kaaluda SARCLISA manustamise edasilükkamist ja granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori (nt G-CSF) manustamist (vt lõik 4.2).

(1) Hematoloogilised laboratoorsed leiud registreeriti kõrvaltoimetena ainult siis, kui need põhjustasid ravi katkestamise ja/või annuse muutmise ja/või vastasid tõsiduse kriteeriumile.

Infektsioon

Infektsioonide, k.a ≥ 3 raskusastmega, peamiselt kopsupõletiku, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja bronhiidi esinemissagedus suurenes ravi ajal SARCLISA'ga (vt lõik 4.8). SARCLISA'ga ravitavaid patsiente peab hoolikalt jälgima infektsiooninähtude suhtes ja alustama sobivat standardravi. Ravi ajal peab kaaluma antibakteriaalset ja viirusevastast profülaktikat (nt *herpes zoster*'i profülaktika) vastavalt ravijuhenditele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Teised primaarsed pahaloolumulised kasvaja

Uuringus ICARIA-MM teatati teisestest primaarsetest pahaloolumulistest kasvajatest jälgimisperioodi mediaaniga 52,44 kuud 10 patsiendil (6,6%), keda raviti Isa-Pd raviskeemiga, ning 3 patsiendil (2%), keda raviti pomalidomiidiga (Pd). Teised primaarsed pahaloolumulised kasvaja olid nahavähk 6 patsiendil, keda raviti Isa-Pd raviskeemiga, ja 3 patsiendil, keda raviti Pd-ga; teised soliidtuumorid peale nahavähi 3 patsiendil, keda raviti Isa-Pd raviskeemiga (ühel patsiendil oli ka nahavähk), ning hematoloogiline pahaloolumuline kasvaja (müelodüsplastiline sündroom) 1 patsiendil, keda raviti Isa-Pd-ga (vt lõik 4.8). Patsiendid jätkasid ravi pärast uue pahaloolumulise kasvaja resektsiooni, välja arvatud kaks patsienti, kes said ravi Isa-Pd-ga. Ühel patsiendil arenes metastaatiline melanoom ja teisel müelodüsplastiline sündroom. Uuringus IKEMA jälgimisperioodi mediaaniga 56,61 kuud teatati teisestest primaarsetest pahaloolumulistest kasvajatest 18 patsiendil (10,2%), keda raviti Isa-Kd-ga, ning 10 patsiendil (8,2%), keda raviti Kd-ga. Teise primaarse pahaloolumulise kasvajana olid nahavähk 13 patsiendil (7,3%), keda raviti Isa-Kd-ga, ja 4 patsiendil (3,3%), keda raviti Kd-ga; muud soliidtuumorid (mitte nahavähk) 7 patsiendil (4,0%), keda raviti Isa-kd-ga, ja 6 patsiendil (4,9%), keda raviti Kd-ga; hematoloogiline pahaloolumuline kasvaja (äge müeloidne leukeemia) 1 patsiendil (0,8%)

Kd rühmas. Ühel patsiendil (0,6%) Isa-Kd rühmas oli teisese primaarse pahaloolumulise kasvaja etioloogia teadmata. Kahel patsiendil (1,1%) Isa-Kd rühmas ja ühel patsiendil (0,8%) Kd rühmas olid mõlemad, nii nahavähk kui ka muu soliidtuumor (vt lõik 4.8). Nahavähiga patsiendid jätkasid ravi pärast nahavähi reseksiooni. Muud soliidtuumorid diagnoositi 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist 3 (1,7%) Isa-Kd raviskeemiga ravitud patsiendil ja 2 (1,6%) Kd-raviskeemiga ravitud patsiendil. Uuringus IMROZ teatati teisestest primaarsetest pahaloolumulistest kasvajatest jälgimisperioodi mediaaniga 59,73 kuud 42 patsiendil (16,0%), keda raviti Isa-VRd raviskeemiga (0,041 juhtu patsiendiaasta kohta) ja 16 patsiendil (8,8%), keda raviti VRd raviskeemiga (0,026 juhtu patsiendiaasta kohta). Teised primaarsed pahaloolumulised kasvajakad olid nahavähid 22 patsiendil (8,4%), keda raviti Isa-VRd raviskeemiga ja 7 patsiendil (3,9%), keda raviti VRd raviskeemiga, muud soliidtuumorid (mitte nahavähk) 17 patsiendil (6,5%), keda raviti Isa-VRd raviskeemiga ja 7 patsiendil (3,9%), keda raviti VRd raviskeemiga ning hematoloogiline pahaloolumuline kasvaja 3 patsiendil (1,1%), keda raviti Isa-VRd raviskeemiga ja 2 patsiendil (1,1%), keda raviti VRd raviskeemiga. Nahavähi teisese primaarse pahaloolumulise kasvajaga patsiendid jätkasid ravi pärast nahavähi reseksiooni, välja arvatud üks patsient igas ravirühmas. Surmaga lõppenud teisestest primaarsetest pahaloolumulistest kasvajatest teatati 6 patsiendil (2,3%), keda raviti Isa-VRd raviskeemiga (naha neuroendokriinne kartsinoom, pahaloolumuline melanoom, naha lamerakk-kartsinoom, kopsu lamerakk-kartsinoom, kolorektaalne vähk ja pärasoole adenokartsinoom) ja 2 patsiendil (1,1%), keda raviti VRd raviskeemiga (metastaasid kõhukelmes ja käärsoole adenokartsinoom). Teiseste naha pahaloolumuliste kasvajate üldine esinemissagedus kõigil SARCLISA'ga kokkupuutunud patsientidel on 6,0%. Arstid peavad patsiente hoolikalt hindama teisese primaarse pahaloolumulisuse osas vastavalt rahvusvahelise müeloomitöörühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) ravijuhistele enne ravi alustamist ja selle ajal ning alustama ravi vastavalt näidustusele.

Tuumori lüüsi sündroom

Isatuksimabi saanud patsientidel on teatatud tuumori lüüsi sündroomi (*tumour lysis syndrome*, TLS) juhtudest. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada asjakohaseid ettevaatusabinõusid.

Mõju seroloogilistele uuringutele (kaudne antiglobuliintest)

Isatuksimab seondub erütrotsüütidel CD38 retseptoriga ja võib seetõttu põhjustada kaudse antiglobuliintesti (kaudne Coombs'i test) valepositiivse tulemuse. Mõju kaudsele Coombs'i testile võib püsida vähemalt 6 kuud pärast SARCLISA viimast infusiooni. Erütrotsüütide ülekandel võimalike probleemide vältimiseks tuleb SARCLISA'ga ravi saavatel patsientidel määrata veregrupp ja teha veregrupi antikehade sõeluuring enne esimest infusiooni. Vastavalt kohalikule standardile võib kaaluda fenotüpiseerimist enne SARCLISA'ga ravi alustamist. Kui ravi SARCLISA'ga on juba alustatud, peab sellest teavitama verekeskust. Patsiente peab jälgima võimaliku hemolüüsi riski suhtes. Erakorralise vereülekande vajadusel võib manustada ristsobitamata AB0/Rh(D)-ga kokkusobivaid erütrotsüüte vastavalt kohaliku verekeskuse praktikale (vt lõik 4.5).

Mõju täieliku ravivastuse hindamisele

Isatuksimab on IgG kappa-tüüpi monoklonaalne antikeha, mida saab tuvastada nii seerumivalgu elektroforeesi (*seerum protein electrophoresis*, SPE) kui ka immunofiksatsiooni (*immunofixation*, IFE) uuringutega, mida kasutatakse endogeense M-valgu kliiniliseks jälgimiseks (vt lõik 4.5). See interferents võib mõjutada täieliku ravivastuse määramise täpsust mõnel IgG kappa-tüüpi müeloomivalguga patsiendil. Mõju uuriti kahekümne kahel patsiendil Isa-Pd ravihaaras, kes vastasid väga hea osalise ravivastuse kriteeriumitele ja kel oli immunofiksatsiooni positiivne tulemus ainult jääknähuna. Nende patsientide seerumiproove uuriti mass-spektomeetriliselt, et eraldada isatuksimabi signaal müeloomi M-valgu signaalist. Isa-Kd ravihaaras tuvastatud 27 võimaliku interferentsiga patsiendist, keda uuriti mass-spektomeetriliselt immunofiksatsiooni tundlikkuse tasemel (25 mg/dl), ei leidnud ravivastuse hindamise sõltumatu komitee mittetäieliku ravivastusega 15 patsiendil tuvastatavat müeloomi M-valgu jääki. Neist 15 patsiendist oli 11 patsiendil luuüdis plasmarakke < 5%. See viitab, et 179 Isa-Kd patsiendist võib täiendavalt 11 patsiendil (6,1%) olla täielik ravivastus, mille tulemusena on võimalik täielik ravivastus 45,8% (vt lõik 4.5).

Eakad

Andmed $\geq$ 85-aastaste eakate populatsiooni kohta on piiratud (vt lõik 4.2).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 isatuksimabi infusioonilahuse kontsentradi ühes ml-s, mis on võrdne 0,1 mg/kg kehakaalu kohta.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Isatuksimab ei mõjuta pomalidomiidi või karfilsomiibi või bortesomiibi või lenalidomiidi farmakokineetikat ja vastupidi.

Interferents seroloogiliste uuringutega

CD38 valk avaldub erütrotsüütide pinnal, mistõttu võib CD38 vastane antikeha isatuksimab mõjutada verekeskuse seroloogilisi uuringuid, põhjustades ristsobitumise tõttu kaudse antiglobuliinuuringu (kaudne Coombs'i test), antikehade määramise (sõel)uuringu, antikehade määramise paneelide ja antihumaanglobuliini (AHG) valepositiivseid tulemusi patsientidel, keda on ravitud isatuksimabiga (vt lõik 4.4). Mõju vähendamise meetodid on muu hulgas erütrotsüütide reagenti töötlemine ditiotreitooliga (DTT), et katkestada isatuksimabiga seondumine või teised kohalikud valideeritud meetodid. Kelli veregrupisüsteem on samuti tundlik ditiotreitooli suhtes, seetõttu tuleb manustada Kell-negatiivsed vereühikud pärast alloantikehade välistamiseks või tuvastamiseks ditiotreitooliga töödeldud erütrotsüütide kasutamist.

Mõju seerumvalkude elektroforeesile ja immunofiksatsiooni uuringutele

Isatuksimabi saab tuvastada seerumvalgu elektroforeesi ja immunofiksatsiooni uuringutega, mida kasutatakse haiguse monoklonaalsete immunoglobuliinide (M-valgu) jälgimiseks ning see võib häirida rahvusvahelise müeloomitöörühma kriteeriumitel põhineva ravivastuse korrektset klassifitseerimist (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel on püsiv väga hea osaline ravivastus, kus kahtlustatakse isatuksimabi interferentsi, kaaluda valideeritud isatuksimab-spetsiifilise immunofiksatsiooni uuringu kasutamist, et eristada isatuksimabi ülejäänud endogeensest M-valgust patsiendi seerumis ja hõlbustada täieliku ravivastuse määramist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised, keda ravitakse isatuksimabiga, peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 5 kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

Isatuksimabi kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Isatuksimabi reproduktsioontoksilisuse uuringuid loomadel ei ole läbi viidud. Teadaolevalt läbivad IgG1 monoklonaalsed antikehad platsentat pärast raseduse esimest trimestrit. Isatuksimabi kasutamine rasedatel ei ole soovitatav.

Imetamine

Ei ole teada, kas isatuksimab eritub inimese rinnapiima. Inimese IgG eritub rinnapiima esimestel päevadel pärast sünnitust, vähenedes varsti pärast seda madala tasemeni. Ohtu rinnapiimatoidul olevale imikule lühikese perioodi vältel pärast sündi ei saa siiski välistada. Selle konkreetse ajavahemiku osas peab otsustama, kas loobuda rinnapiimaga toitmise või katkestada ravi isatuksimabiga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele. Hiljem võib kliinilise vajaduse korral isatuksimabi manustada imetamise ajal.

Fertiilsus

Inimuuringute ja loomkatsete andmed isatuksimabi võimalikust toimest meeste ja naiste fertiilsusele puuduvad (vt lõik 5.3).

Isatuksimabiga koosmanustatavate ravimite kohta lugeda vastavaid ajakohaseid ravimi omaduste kokkuvõtteid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

SARCLISA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. SARCLISA't võtvatel patsientidel on teatatud väsimusest ja pearinglusest ning seda tuleb autojuhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada. Teiste koos SARCLISA'ga manustatavate ravimite kohta vt vastavat kehtivat ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Uuringus ICARIA-MM on kõige sagedasemad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed neutropeenia (46,7%), infusioonireaktsioonid (38,2%), kopsupõletik (30,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (28,3%), kõhulahtisus (25,7%) ja bronhiit (23,7%). Tõsised kõrvaltoimed tekkisid 61,8% patsientidest, keda raviti Isa-Pd raviskeemiga. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed on pneumoonia (25,7%) ja febrilne neutropeenia (6,6%). Ravi püsivast lõpetamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 7,2% patsientidest, keda raviti Isa-Pd raviskeemiga. Tõsistest, surmaga lõppenud kõrvaltoimetest ravi ajal teatati 7,9% patsientidest, keda raviti Isa-Pd raviskeemiga (need, mis tekkisid rohkem kui 1% patsientidest, olid pneumoonia, mis tekkis 1,3% patsientidest ja teised infektsioonid 2,0% patsientidest).

Uuringus IKEMA on kõige sagedasemad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed infusioonireaktsioonid (45,8%), hüpertensioon (36,7%), diarröa (36,2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (36,2%), pneumoonia (28,8%), väsimus (28,2%), düspnoe (27,7%), insomnia (23,7%), bronhiit (22,6%) ja seljavalu (22,0%). Tõsised kõrvaltoimed tekkisid 59,3% patsientidest, keda raviti Isa-Kd raviskeemiga. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime on pneumoonia (21,5%). Ravi püsivast lõpetamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 8,5% patsientidest, keda raviti Isa-Kd raviskeemiga. Tõsistest, surmaga lõppenud kõrvaltoimetest ravi ajal teatati 3,4% patsientidest, keda raviti Isa-Kd raviskeemiga (need, mis tekkisid rohkem kui 1% patsientidest, olid pneumoonia ja südamepuudulikkus, mõlemad 1,1% patsientidest).

Uuringus IMROZ on kõige sagedasemad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed kõhulahtisus (54,8%), perifeerne sensoorne neuropaatia (54,4%), kopsupõletik (39,9%), katarakt (38,0%), kõhukinnisus (35,7%), väsimus (34,6%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (34,2%), perifeerne turse (32,7%), neutropeenia (kõrvaltoimena 30,0%), infusioonireaktsioon (23,6%), unetus (22,4%), Covid-19 (22,4%), seljavalu (22,1%), bronhiit (22,1%) ja astenia (21,7%). Tõsised kõrvaltoimed tekkisid 70,7% Isa-VRd raviskeemi saanud patsientidest. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli kopsupõletik (29,7%, sealhulgas Covid-19 kopsupõletik). Surmaga lõppenud kõrvaltoimetest (5. raskusastme ravitekked kõrvaltoimed (*treatment emergent adverse events*, TEAEs)) teatati 11% Isa-VRd raviskeemiga patsientidest, sealhulgas 5. raskusastme nakkuslikud TEAE-d, mis tekkisid 6,5% patsientidest. Ravi püsivast lõpetamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 22,8% patsientidest, keda raviti Isa-VRd raviskeemiga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on kirjeldatud kasutades NCI üldise toksilisuse kriteeriumeid (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), COSTART ja MedDRA termineid. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) ja turuletulekujärgselt.

Tabel 4. Kõrvaltoimed, millest on teatatud hulгимüeloomiga patsientidel, keda raviti isatuksimabiga kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (N = 244)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥ 3
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik ^{a,b}	Väga sage	34,8%	27,9%
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage	40,2%	3,3%
	Bronhiit	Väga sage	20,9%	3,7%
	<i>Herpes zoster</i>	Sage	2,5%	0,4%
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid) ^c	Nahavähk	Sage	4,9%	1,6%
	Soliidtuumor (mitte- nahavähk)	Sage	2,9%	1,6%
	Hematoloogiline pahaloomuline kasvaja	Aeg-ajalt	0,4%	0,4%
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia	Väga sage	52,5%	51,6%
	Trombotsütopeenia	Väga sage	12,7%	11,9%
	Febriilne neutropeenia	Sage	7,4%	7,4%
	Aneemia	Sage	6,1%	4,5%
	Lümfopeenia ^d	Teadmata	-	-
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon	Aeg-ajalt	0,3%	0,3%
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Väga sage	11,5%	1,2%
Südame häired	Kodade virvendus	Sage	5,7%	2,5%
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Väga sage	25,8%	5,7%
Seedetrakti häired	Diarröa	Väga sage	34,0%	2,5%
	Iiveldus	Väga sage	22,1%	0%
	Oksendamine	Väga sage	14,8%	0,8%
Uuringud	Kehakaalu vähenemine	Sage	4,9%	0%
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tühistused	Infusioonireaktsioon ^b	Väga sage	39,3%	2,0%

^a Kopsupõletiku mõistesse on koondatud järgmised terminid: ebatüüpiline kopsupõletik, bronhopulmonaalne aspergilloos, kopsupõletik, *haemophilus*-pneumoonia, *influenzae*-pneumoonia, pneumokokk-pneumoonia, streptokokk-pneumoonia, viiruspneumoonia, bakteriaalne pneumoonia, *haemophilus*- infektsioon, kopsuinfektsioon, seen-pneumoonia ja *pneumocystis jirovecii*-pneumoonia.

^b Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^c Põhineb teisestel primaarsetel pahaloomulistel kasvajatel, millest teatati uuringuravi perioodil ja ravijärgsel perioodil.

määratletud kui erilist tähelepanu nõudvad kõrvaltoimed.

^d Põhineb turuletulekujärgsetel kõrvaltoimetel.

Tabel 5. Teatatud kõrvaltoimed hulгимüeloomiga patsientidel, keda raviti isatuksimabiga kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (N = 177)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥ 3
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik ^{b, c}	Väga sage	28,8%	20,9%
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage	36,2%	3,4%

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (N = 177)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥ 3
	Bronhiit	Väga sage	22,6%	2,3%
	<i>Herpes zoster</i>	Sage	2,3%	0,6%
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)^d	Nahavähid	Sage	7,3%	1,7%
	Soliidituumorid (mitte- nahavähid)	Sage	4,0%	3,4%
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Sage	5,1%	4,5%
	Neutropeenia	Sage	4,5%	4,0%
	Trombotsütopeenia	Sage	2,8%	2,3%
	Lümfopeenia	Teadmata	-	-
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon ^e	Aeg-ajalt	0,3%	0,3%
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Väga sage	36,7%	20,3%
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Väga sage	27,7%	5,1%
	Köha	Väga sage	19,8%	0%
Seedetrakti häired	Diarröa	Väga sage	36,2%	2,8%
	Oksendamine	Väga sage	15,3%	1,1%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage	28,2%	3,4%
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusioonireaktsioon ^d	Väga sage	45,8%	0,6%

^a Andmekogumise lõppkuupäev 07. veebruar 2020. Jälgimisperioodi mediaan = 20,73 kuud.

^b Kopsupõletiku mõistesse on koondatud järgmised terminid: ebatüüpiline kopsupõletik, *pneumocystis jirovecii*-pneumoonia, kopsupõletik, *influenzae*-pneumoonia, *legionella*-pneumoonia, streptokokk-pneumoonia, viiruspneumoonia ja pulmonaalne sepsis.

^c Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^d Andmekogumise lõppkuupäev 07. veebruar 2023. Jälgimisperioodi mediaan = 56,61 kuud. Põhineb teistel primaarsetel pahaloomulistel kasvajatel, millest teatati uuringuravi perioodil ja ravijärgsel perioodil.

^e Põhineb turuletulekujärgsetel kõrvaltoimetest.

Tabel 6: Teatatud kõrvaltoimed hulgemüeloomiga patsientidel, keda raviti isatuksimabiga kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (N=336)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥3
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik ^a	Väga sage	34,2%	24,1%
	Bronhiit	Väga sage	22,6%	3,0%
	Covid-19	Väga sage	19,9%	1,2%
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)	Nahavähk	Sage	8,0%	2,7%
	Soliidituumorid (mitte- nahavähid)	Sage	5,7%	3,6%
	Hematoloogilised pahaloomulised kasvajad	Aeg-ajalt	0,9%	0,3%
Vere ja	Neutropeenia	Väga sage	28,0%	27,1%

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kõrvaltoime	Sagedus	Esinemissagedus (N=336)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥3
Lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Väga sage	13,4%	10,7%
	Aneemia	Sage	6,3%	2,7%
	Lümfopeenia	Teadmata	—	—
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon	Aeg-ajalt	0,3%	0,3%
Silma kahjustused	Katarakt	Väga sage	36,0%	13,1%
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	56,8%	8,3%
	Oksendamine	Sage	9,5%	0,3%
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage	32,7%	6,5%
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusioonireaktsioon	Väga sage	27,4%	0,6%

^a Kopsupõletiku mõistesse on koondatud järgmised terminid: ebatüüpiline kopsupõletik, bronhopulmonaalne aspergilloos, Covid-19 kopsupõletik, *pneumocystis jirovecii*-pneumoonia, kopsupõletik, bakteriaalne kopsupõletik, *haemophilus*-pneumoonia, *influenza*-pneumoonia, *klebsiella*-pneumoonia, *legionella*-pneumoonia, pneumokokk-pneumoonia, *pseudomonas*'e pneumoonia, respiratoor-süntsütaalne kopsupõletik, viiruspneumoonia, pulmonaalne sepsis, tuberkuloos.

MedDRA 26.0

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonireaktsioonid

Uuringus ICARIA-MM teatati infusioonireaktsioonidest 58 patsiendil (38,2%), keda raviti SARCLISA'ga. Kõik patsiendid, kellel tekkisid infusioonireaktsioonid, kogesid neid 1. infusiooni ajal SARCLISA'ga; 3 patsiendil (2,0%) tekkisid infusioonireaktsioonid ka 2. infusiooni ajal ja 2 patsiendil (1,3%) 4. infusiooni ajal. 1. raskusastme infusioonireaktsioone oli 3,9% patsientidest, 2. raskusastmega 31,6%; 3. raskusastmega 1,3% ja 4. raskusastmega 1,3%. Kõik infusioonireaktsioonid olid pöörduvad ja 98% infusioonidest taandus samal päeval. 3. või 4. raskusastmega infusioonireaktsioonide nähud ja sümptomid olid muu hulgas düspnoe, hüpertensioon ja bronhospasm.

Infusioonireaktsioonide tõttu katkestati 28,9% infusioonidest. Aja mediaan infusiooni katkestamiseni oli 55 minutit.

Ravi katkestamisest infusioonireaktsiooni tõttu teatati 2,6% patsientidest Isa-Pd ravirühmas.

Uuringus IKEMA teatati infusioonireaktsioonidest 81 patsiendil (45,8%), keda raviti Isa-Kd raviskeemiga. 1. raskusastmega infusioonireaktsioonidest teatati 13,6%, 2. raskusastmega 31,6% ja 3. raskusastmega 0,6% patsientidest, keda raviti Isa-Kd raviskeemiga. Kõik infusioonireaktsioonid olid pöörduvad ja taandusid samal päeval 73,8% juhtudest Isa-Kd raviskeemiga ravitud patsientidel ning kauem kui 2 päevaga 2,5% juhtudest Isa-Kd raviskeemiga ravitud patsientidel. 3. raskusastmega infusioonireaktsioonide nähud ja sümptomid olid muu hulgas düspnoe ja hüpertensioon.

Infusioonireaktsiooni tõttu isatuksimabi infusiooni katkestanud patsientide määr oli 29,9%. Aja mediaan infusiooni katkestamiseni oli 63 minutit. Ravi isatuksimabiga lõpetati infusioonireaktsiooni tõttu 0,6% patsientidest.

Uuringus IMROZ teatati infusioonireaktsioonidest 63 patsiendil (24,0%), keda raviti Isa-VRd raviskeemiga. 1. raskusastme infusioonireaktsioonidest teatati 1,9%, 2. raskusastme infusioonireaktsioonidest 21,3%, 3. raskusastme infusioonireaktsioonidest 0,4% ja 4. raskusastme infusioonireaktsioonidest 0,4% patsientidest, keda raviti Isa-VRd raviskeemiga. Infusioonireaktsioonid algasid kõigil patsientidel infusioonipäeval, enamasti esimese SARCLISA'ga infusiooni ajal ja

taandusid 97,3% patsientidest samal päeval. Kõik infusioonireaktsioonid taandusid. 3. ja 4. raskusastmega infusioonireaktsioonide nähud ja sümptomid olid hüpertensioon, bronhospasm ja hüpoksia. Infusioonireaktsioonide tõttu isatuksimabi infusiooni katkestanud patsientide määr oli 20,9%. Aja mediaan infusiooni katkestamiseni oli 66 minutit. Ravi isatuksimabiga lõpetati infusioonireaktsioonide tõttu 0,8% patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Infektsioonid

Uuringus ICARIA-MM oli 3. raskusastmega või tõsisemate infektsioonide esinemissagedus 42,8%. Kopsupõletik oli kõige sagedasem 3. raskusastme tõsine infektsioon, millest teatati 21,7% patsientidest Isa-Pd rühmas võrreldes 16,1% Pd rühmas ja 4. raskusastmega 3,3% patsientidest Isa-Pd rühmas võrreldes 2,7% Pd rühmas. Infektsiooni tõttu ravi katkestamisest teatati 2,6% patsientidest Isa-Pd rühmas võrreldes 5,4% Pd rühmas. Surmaga lõppenud infektsioonidest teatati 3,3% patsientidest Isa-Pd rühmas ja 4,0% Pd rühmas. Uuringus IKEMA oli 3. raskusastmega või tõsisemate infektsioonide esinemissagedus 38,4%. Pneumoonia oli kõige sagedasem infektsioon, millest teatati 3. raskusastmega 15,8% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 10,7% patsientidest Kd rühmas ning 4. raskusastmega 3,4% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 2,5% patsientidest Kd rühmas. Ravi katkestati infektsiooni tõttu 2,8% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 4,9% patsientidest Kd rühmas. Surmaga lõppenud infektsioonidest teatati 2,3% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 0,8% patsientidest Kd rühmas. Uuringus IMROZ oli 3. raskusastmega või tõsisemate infektsioonide esinemissagedus 44,9% Isa-VRd rühmas ja 38,1% VRd rühmas. Kopsupõletik oli kõige sagedamini teatatud raske infektsioon, 3. raskusastmega infektsioonist teatati 25,1% patsientidest Isa-VRd rühmas võrreldes 15,5% VRd rühmas ja 4. raskusastmega infektsioonist 2,3% patsientidest Isa-VRd rühmas võrreldes 3,9%-ga VRd rühmas. Eelistermini põhjal tekkis 5. raskusastme kopsupõletik 1,5% patsientidest Isa-VRd rühmas võrreldes 1,1%-ga VRd rühmas. Ravi katkestamisest infektsiooni tõttu teatati 8,4% patsientidest Isa-VRd rühmas võrreldes 9,4%-ga VRd rühmas. Surmaga lõppenud infektsioonidest teatati 6,5% patsientidest Isa-VRd rühmas ja 4,4% VRd rühmas (vt lõik 4.4).

Ägenenud ja ravile allumatu hulgmüeloomi kliinilistes uuringutes teatati *herpes zoster*'ist 2,0% patsientidest. Uuringus ICARIA-MM oli *herpes zoster*'i esinemissagedus 4,6% Isa-Pd rühmas, võrreldes 0,7%-ga Pd rühmas ja uuringus IKEMA korral oli esinemissagedus 2,3% Isa-Kd rühmas, võrreldes 1,6%-ga Kd rühmas. Esmaselt diagnoositud hulgmüeloomi kliinilistes uuringutes teatati *herpes zoster*'ist 3,3% patsientidest. Uuringus IMROZ oli *herpes zoster*'i esinemissagedus 5,7% Isa-VRd rühmas võrreldes 5,5%-ga VRd rühmas.

Südamepuudulikkus

Uuringus IKEMA teatati südamepuudulikkusest (k.a südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, äge südamepuudulikkus, krooniline südamepuudulikkus, vasaku südamevatsakese puudulikkus, kopsuturse) 7,3% patsientidest Isa-Kd rühmas (4,0% $\geq$ 3. raskusastmega) ja 6,6% patsientidest Kd rühmas (4,1% $\geq$ 3. raskusastmega). Tõsist südamepuudulikkust täheldati 4,0% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 3,3% patsientidest Kd rühmas. Surmaga lõppenud südamepuudulikkusest teatati 1,1% patsientidest Isa-Kd rühmas ja ei teatatud Kd rühmas (vt karfilsomiibi kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte).

Hematoloogilised laboratoorsed näitajad

Tabel 7: hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded patsientidel, kes said ravi isatuksimabiga kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga, võrreldes pomalidomiidi ja deksametasooniga (ICARIA-MM)

Laboratoorne näitaja	SARCLISA + pomalidomiid + deksametasoon n (%) (N = 152)			Pomalidomiid + deksametasoon n (%) (N = 147)		
	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste
Aneemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropeenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)

Laboratoorne näitaja	SARCLISA + pomalidomiid + deksametasoon n (%) (N = 152)			Pomalidomiid + deksametasoon n (%) (N = 147)		
	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste
Lümfopeenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombotsütopeenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Protsendi arvutamisel kasutatud nimetaja on patsientide arv, kellel on vaatlusperioodi jooksul hinnatud vähemalt ühte laboratoorset uuringut.

Tabel 8: hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded patsientidel, kes said ravi isatuksimabiga kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga, võrreldes karfilsomiibi ja deksametasooniga (IKEMA)

Laboratoorne näitaja	SARCLISA + karfilsomiib + deksametasoon % (N = 177)			Karfilsomiib + Deksametasoon % (N = 122)		
	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste
Aneemia	99,4	22,0	0	99,2	19,7	0
Neutropeenia	54,8	17,5	1,7	43,4	6,6	0,8
Lümfopeenia	94,4	52,0	16,9	95,1	43,4	13,9
Trombotsütopeenia	94,4	18,6	11,3	87,7	15,6	8,2

Protsendi arvutamisel kasutatud nimetaja on patsientide arv, kellel on vaatlusperioodi jooksul hinnatud vähemalt ühte laboratoorset uuringut.

Tabel 9: hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded patsientidel, kes said ravi isatuksimabiga kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga, võrreldes bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (IMROZ ja TCD13983)

Laboratoorne näitaja	SARCLISA + bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon (N = 336)			Bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon (N = 181)		
	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste	Kõik raskusastmed	3. raskusaste	4. raskusaste
Aneemia	99,1%	15,8%	0%	97,8%	16,0%	0%
Lümfopeenia	96,1%	45,5%	18,5%	92,3%	37,6%	15,5%
Trombotsütopeenia	94,6%	16,7%	14,6%	84,5%	19,3%	8,3%
Neutropeenia	86,9%	35,4%	17,3%	80,1%	28,2%	8,8%

Protsendi arvutamisel kasutatud nimetaja on patsientide arv, kellel on vaatlusperioodi jooksul hinnatud vähemalt ühte laboratoorset uuringut. CTCAE versioon: 4.03.

Eakad patsiendid

SARCLISA kliinilistes uuringutes osalenud patsientide koguarvust oli 42,7% (763 patsienti) alla 65-aastased, 43,2% (772 patsienti) 65...74-aastased ja 14,1% (252 patsienti) 75-aastased või vanemad. Vanemate ja nooremate vanuserühmade vahel täheldati erinevusi ohutuses. > 3. raskusastme TEAE-dest teatati 64,6%-l alla 65-aastastest patsientidest, 79,7%-l 65...74-aastastest patsientidest ja 76,2%-l 75-aastastest või vanematest patsientidest, 5. raskusastme TEAE-dest teatati 5,5%-l alla 65-aastastest patsientidest, 7,5%-l 65...74-aastastest patsientidest ja 12,3% 75-aastastest või vanematest patsientidest. Tõsistest TEAE-dest teatati 46,7%-l alla 65-aastastest patsientidest, 58,8%-l 65...74-

aastastest patsientidest ja 60,7%-l 75-aastastest või vanematest patsientidest. TEAE-dest, mis viisid ravi lõpliku katkestamiseni, teatati 6%-l alla 65-aastastest patsientidest, 14%-l 65...74-aastastest patsientidest ja 15,5%-l 75-aastastest või vanematest patsientidest.

Uuringus IMROZ ei teatatud 5. astme TEAE-dest alla 65-aastastel patsientidel, neist teatati 10,7%-l 65...74-aastastest patsientidest ja 13,2%-l 75-aastastest või vanematest patsientidest.

Immunogeensus

9 kliinilises ägenenud või ravile allumatu hulgimüeloomi uuringus, k.a ICARIA-MM ja IKEMA (N = 1023), kus isatuksimabi kasutati ainuravimina ja osana kombinatsioonravist, oli ravi ajal tekkivate ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibody*, ADA) esinemissagedus kokku < 2%. Ravimivastaste antikehade mõju isatuksimabi farmakokineetikale, ohutusele või efektiivsusele ei täheldatud. 3 kliinilises esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi uuringus, k.a IMROZ, kus isatuksimabi kasutati kombinatsioonravist bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga, oli ravimivastaste antikehade esinemissagedus vahemikus 8,7% kuni 21,6%. Uuringus IMROZ oli 263-st esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsiendist, keda raviti isatuksimabi ning bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga, 253 patsienti hinnatav ADA esinemise suhtes, 22 patsiendil (8,7%) oli ravitekkeliste ADA-de test positiivne, kusjuures 21 patsiendil arvati olevat möödunud ADA reaktsioon ja 1 ADA vastus oli määramatu. Nendest 22 ADA-positiivsest patsiendist 13-l olid neutraliseerivad antikehad (neutraliseerivate antikehade esinemissagedus: 5,1%). Uuringus IMROZ täheldati ADA-positiivsetel patsientidel suundumust ekspositsiooni vähenemisele. Isatuksimabi suhtes ADA-positiivse staatusega patsientidel ei täheldatud ADA olulist mõju isatuksimabi efektiivsusele. ADA-positiivsete patsientide väikese alarühma tõttu ei saa ohutuse kohta järeldusi teha.

Lapsed

II faasi üheharulises uuringus, mis viidi läbi retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastse leukeemiaga või ägeda müeloidse leukeemiaga 67 lapsel, kes kõik sobisid ohutushindamiseks, teatati ≥ 3 . raskusastme ravitekkedest kõrvaltoimetest (*treatment emergent adverse event*, TEAE) 79,1%-l patsientidest. Kõige sagedamad ≥ 3 . raskusastme TEAE-d, mis esinesid > 10%-l patsientidest, olid febriline neutropeenia (41,8%), septiline šokk (11,9%) ja stomatiit (10,4%). SARCLISA lisamine standardsetele keemiaravidele ei muutnud oodatavat ohutusprofiili, mida on täheldatud standardsete keemiarviskeemide puhul laste vanuserühmas, ning see oli kooskõlas isatuksimabi ohutusprofiiliga hulgimüeloomiga täiskasvanutel uuringutes ICARIA ja IKEMA (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Isatuksimabi üleannustamise kogemusi kliinilistes uuringutes ei ole. Kliinilistes uuringutes manustati isatuksimabi annuses kuni 20 mg/kg kehakaalu kohta.

Käsitlus

SARCLISA üleannustamisel teadaolevat spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral jälgige patsienti kõrvaltoimete nähtude või sümptomite osas ja rakendage viivitamatult kõik vajalikud meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FC02.

Toimemehhanism

Isatuksimab on IgG1-põhine monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifilise ekstratsellulaarse epitoobiga CD38 retseptoril. CD38 on transmembraanne glükoproteiin, mille ekspressioonitase on kõrge hulgimüeloomi rakkudes.

Isatuksimab toimib *in vitro* IgG Fc-sõltuvate mehhanismide kaudu, sealhulgas antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), antikehast sõltuv rakuline fagotsütoos (*antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) ja komplemendist sõltuv tsütotoksilisus (*complement dependent cytotoxicity*, CDC). Isatuksimab võib ka esile kutsuda kasvajakrakkude surma, indutseerides apoptoosi Fc-sõltumatu mehhanismi teel.

Isatuksimab blokeerib *in vitro* CD38 ensümaatilist aktiivsust, mis katalüüsib kaltsiumit mobiliseeriva aine, tsükliilise ADP-riboosi (cADPR) sünteesi ja hüdrolyüüsi. Isatuksimab pärsib hulgimüeloomi rakkudes cADPR tootmist rakuvälisest nikotiinamiidadeniini dinukleotiidist (NAD).

Isatuksimab suudab CD38-positiivsete kasvaja märklaudrakkude puudumisel *in vitro* aktiveerida loomulikud tapjarakud (NK rakud).

In vivo täheldati CD16⁺ ja CD56⁺ NK-rakkude, CD19⁺ B-rakkude, CD4⁺ T-rakkude ning T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁺) rakkude koguarvu vähenemist isatuksimabi monoravi saanud patsientide perifeerses veres.

Hulgimüeloomiga patsientide monoravi SARCLISA'ga kutsus esile T-rakkude retseptorite repertuaari klonaalse ekspansiooni, mis viitab omandatud immuunvastusele.

Isatuksimabi monoteraapiaga võrreldes soodustab isatuksimabi ja pomalidomiidi kombinatsioon *in vitro* CD38 ekspresseerivate hulgimüeloomirakkude rakulüüsi efektorrakkude poolt (ADCC) ning kasvajakrakkude otsest hävitamist. *In vivo* loomkatsetes, kus kasutati inimese hulgimüeloomirakkude ksenotransplantaadiga hiirte mudelit, oli isatuksimabi ja pomalidomiidi kombinatsiooni kasvajakasvaste aktiivsus suurem kui ainult isatuksimabil või pomalidomiidil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ägenenud ja/või ravile allumatu hulgimüeloom

ICARIA-MM (EFC14335)

SARCLISA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga hinnati mitmekeskuselises rahvusvahelises juhuslikustatud avatud meetodil 2 ravirühmaga III faasi uuringus ICARIA-MM (EFC14335) ägenenud ja/või ravile allumatu hulgimüeloomiga patsientidel. Patsiente oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning nende haigus progresseerus ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimast ravi. Esmaselt ravile allumatu haigusega patsiente uuringusse ei kaasatud.

Kokku 307 patsienti jagati juhuvalikuna 1 : 1 suhtes saama ravi kas SARCLISA'ga kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (Isa-Pd, 154 patsienti) või pomalidomiidi ja deksametasooniga (Pd, 153 patsienti). Mõlemas rühmas manustati ravi 28-päevaste ravitsüklitena kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni. SARCLISA't manustati 10 mg/kg intravenoosse infusioonina iga nädal esimeses ravitsükli ja seejärel iga kahe nädala järel. Pomalidomiidi manustati suu kaudu 4 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase ravitsükli 1. kuni 21. päeval. Deksametasooni manustati suu kaudu või intravenoosselt 40 mg (20 mg patsientidel vanuses ≥ 75 aastat) iga 28-päevase ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.

Kahe ravirühma uuringueelsed demograafilised ja haigusnäitajad olid sarnased, mõnede väikeste kõrvalekalletega. Patsientide vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik 36...86); 19,9% patsientidest olid vanuses ≥ 75 aastat. Patsientide sooritusvõime skoor ECOG määratluse alusel oli 0 35,7% patsientidest isatuksimabi rühmas ja 45,1% patsientidest võrdlusravi rühmas, 1 53,9% patsientidest isatuksimabi rühmas ja 44,4% patsientidest võrdlusravi rühmas ning 2 10,4% patsientidest isatuksimabi rühmas ja 10,5% patsientidest võrdlusravi rühmas; 10,4% patsientidest isatuksimabi

rühmas ja 10,5% patsientidest võrdlusravi rühmas oli uuringusse kaasamisel krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või astma; 38,6% patsientidest isatuksimabi rühmas ja 33,3% patsientidest võrdlusravi rühmas oli uuringusse kaasamisel neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 60 ml/min/1,73 m²). Uuringusse kaasamisel oli kasvaja arengustaadium ISS määratluse alusel I 37,5% patsientidest (41,6% isatuksimabi rühmas ja 33,3% võrdlusravi rühmas), II 35,5% patsientidest (34,4% isatuksimabi rühmas ja 36,6% võrdlusravi rühmas) ning III 25,1% patsientidest (22,1% isatuksimabi rühmas ja 28,1% võrdlusravi rühmas). Kokku 19,5% patsientidest (15,6% isatuksimabi rühmas ja 23,5% võrdlusravi rühmas) olid uuringusse kaasamisel kõrge riskiga kromosoomimuutused: del(17p) oli 12,1% patsientidest (9,1% isatuksimabi rühmas ja 15,0% võrdlusravi rühmas), t(4;14) oli 8,5% patsientidest (7,8% isatuksimabi rühmas ja 9,2% võrdlusravi rühmas) ja t(14;16) 1,6% patsientidest (0,6% isatuksimabi rühmas ja 2,6% võrdlusravi rühmas).

Eelnevate raviskeemide mediaan oli 3 (vahemik 2...11). Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud ravi proteasoomi inhibiitoriga ja lenalidomiidiga; 56,4% patsientidest oli tehtud tüviraku siirdamine. Enamikul (92,5%) patsientidest ei allunud haigus ravile lenalidomiidiga, 75,9% ravile proteasoomi inhibiitoriga ning 72,6% kombinatsioonravile immunomodulaatori ja proteasoomi inhibiitoriga; 59% patsientidest ei allunud haigus ravile lenalidomiidiga viimases raviliinis.

Isa-Pd rühmas oli ravi kestuse mediaan 41,0 nädalat ja Pd rühmas 24,0 nädalat.

ICARIA-MM esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). PFS paranemine seisnes haiguse progresseerumise või surma riski vähenemises 40,4% Isa-Pd rühma patsientidel.

Efektiivsuse tulemusnäitajad on tabelis 10 ning PFS ja üldise elulemuse (*overall survival*, OS) Kaplani-Meieri kõverad joonistel 1 ja 2.

Tabel 10. SARCLISA efektiivsus kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga, võrreldes pomalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi ravis (ravikavatsuslik analüüs).

Tulemusnäitaja	SARCLISA + pomalidomiid + deksametasoon N = 154	Pomalidomiid + deksametasoon N = 153
Progressioonivaba elulemus^{a,b}		
Mediaan (kuud) [95% usaldusvahemik]	11,53 [8,936...13,897]	6,47 [4,468...8,279]
Riskitiheduste suhe ^c [95% usaldusvahemik]	0,596 [0,436...0,814]	
p-väärtus (kihitatud logaritmiline astaktest) ^c	0,0010	
Üldine ravivastuse määr^d Ravivastusega patsiendid (sCR+CR+VGPR+PR), n(%) [95% usaldusvahemik] ^e	93 (60,4) [0,5220...0,6817]	54 (35,3) [0,2775...0,4342]
Šansside suhe võrdlusravimi suhtes [95% usaldusvahemik]	2,795 [1,715...4,562]	
p-väärtus (kihitatud Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Range täielik ravivastus (sCR)+ täielik ravivastus (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Osaline ravivastus (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)

Tulemusnäitaja	SARCLISA + pomalidomiid + deksametasoon N = 154	Pomalidomiid + deksametasoon N = 153
VGPR või parem n(%) [95% usaldusvahemik] ^e	49 (31,8) [0,2455...0,3980]	13 (8,5) [0,0460...0,1409]
Šansside suhe võrdlusravimi suhtes [95% usaldusvahemik]	5,026 [2,514...10,586]	
p-väärtus (kihitatud Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Ravivastuse kestus^{f,*} mediaan kuudes [95% usaldusvahemik] ^g	13,27 [10,612...ei saavutatud]	11,07 [8,542...ei saavutatud]

^a PFS tulemusi hindas sõltumatu hindamiskomitee kesklaboris määratud M-valgu tulemuste alusel ja radioloogilise piltdiagnostika põhjal, kasutades rahvusvahelise müeloomitöörühma (*International Myeloma Working Group* (IMWG) kriteeriume.

^b patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud või kes ei surnud andmete kogumise lõppkuupäevaks või edasise müeloomiravi alustamise kuupäevaks, tsenseeriti alates viimase kehtiva progressioonivaba haigushinnangu kuupäevast enne järgneva (võimaliku) müeloomivastase ravi alustamist või andmekogumise lõppkuupäevast, sõltuvalt sellest, kumb oli esimene.

^c kihitatud vanuse suhtes (< 75 aastat versus ≥ 75 aastat) ja eelnevate raviliinide suhtes (2,3 versus < 3) IRT põhjal.

^d sCR, CR, VGPR ja PR hindas sõltumatu hindamiskomitee IMWG kriteeriumite põhjal.

^e hinnanguline, kasutades Clopperi-Pearsoni meetodit.

^f ravivastuse kestust hinnati patsientidel, kelle ravivastus oli ≥ PR (93 patsienti isatuksimabi rühmas ja 54 patsienti võrdlusravi rühmas). Ravivastust hinnati Kaplani-Meieri meetodil.

^g Kaplani-Meieri hinnangute usaldusvahemikud arvutati elulemusfunktsiooni logaritmilise teisenduse alusel ning Brookmeyer ja Crowley meetodil.

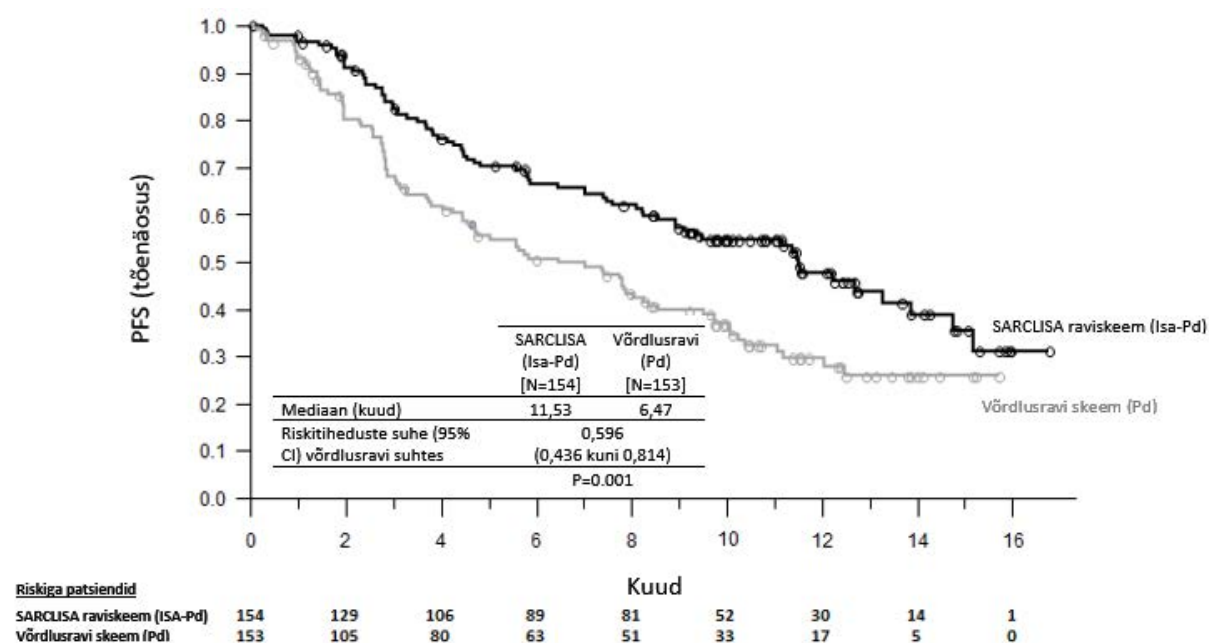
* andmekogumise lõppkuupäeval 11. oktoobril 2018. Jälgimisperioodi kestuse mediaan = 11,60 kuud. HR < 1 näitab Isa-Pd paremust.

Kõrge tsütogeneetilise riskiga (kesklabori hinnangu põhjal) patsientidel oli PFS mediaan 7,49 kuud (95% CI: 2,628 kuni saavutamata) Isa-Pd rühmas ja 3,745 kuud (95% CI: 2,793 kuni 7,885) Pd rühmas (riskitiheduste suhe, HR = 0,655; 95% CI: 0,334 kuni 1,283). PFS paranes Isa-Pd rühmas ka patsientidel vanuses ≥ 75 aastat (HR = 0,479; 95% CI: 0,242 kuni 0,946), patsientidel, kellel oli uuringueelselt haiguse III staadium ISS määratluse alusel (HR = 0,635; 95% CI: 0,363 kuni 1,110), patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli uuringusse kaasamisel < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95% CI: 0,297 kuni 0,847), patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud > 3 raviskeemiga (HR = 0,590; 95% CI: 0,356 kuni 0,977), patsientidel, kelle haigus ei olnud eelnevalt allunud ravile lenalidomiidiga (HR = 0,593; 95% CI: 0,431 kuni 0,816) või proteasoomi inhibiitoriga (HR = 0,578; 95% CI: 0,405 kuni 0,824) ning patsientidel, kelle haigus ei allunud ravile lenalidomiidiga viimases raviliinis enne uuringusse kaasamist (HR = 0,601; 95% CI: 0,436 kuni 0,828).

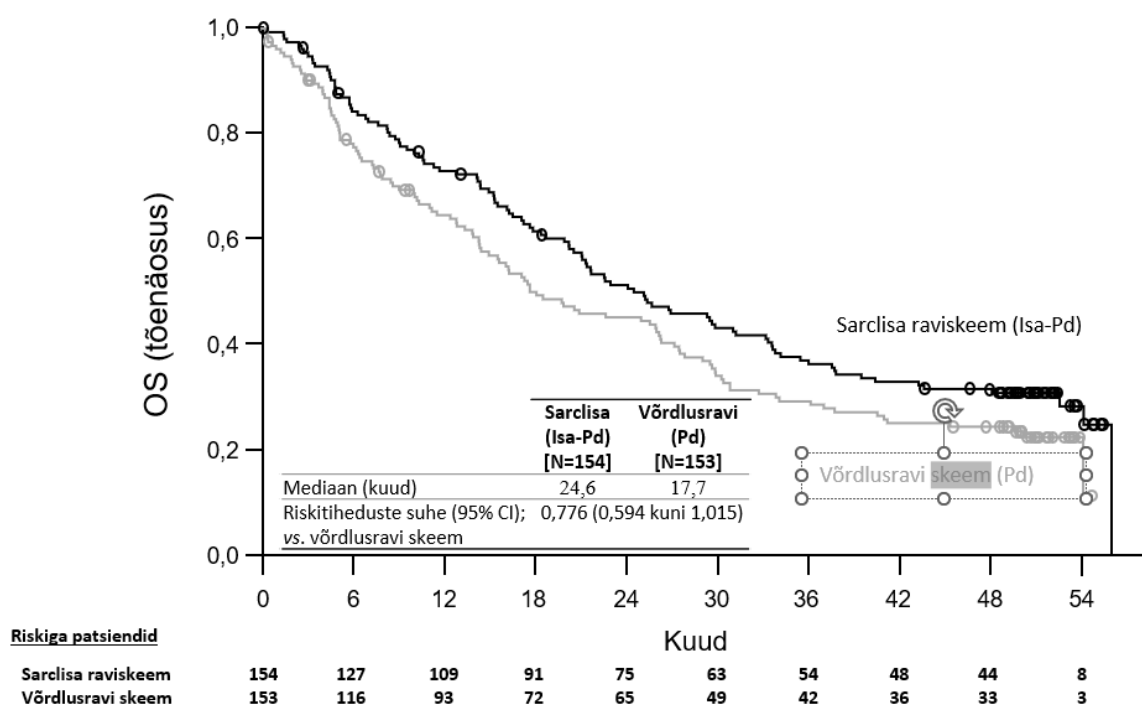
Andmed on ebapiisavad, et otsustada Isa-Pd raviskeemi efektiivsuse üle eelnevalt daratumumabiga ravitud patsientidel (1 patsient isatuksimabi rühmas ja ei ühtki patsienti võrdlusravi rühmas).

Ravivastusega patsientidel oli ravivastuse tekkimiseni kulunud aja mediaan 35 päeva Isa-Pd rühmas ja 58 päeva Pd rühmas. Jälgimisperioodil mediaaniga 52,44 kuud oli lõplik üldise elulemuse mediaan 24,57 kuud Isa-Pd rühmas ja 17,71 kuud Pd rühmas (HR = 0,776 (95% CI: 0,594...1,015)).

Joonis 1. PFS Kaplani-Meieri kõverad ravikavatsuslikus populatsioonis ICARIA-MM uuringus (sõltumatu hindamiskomitee hinnangul)



Joonis 2. OS Kaplani-Meieri kõverad ravikavatsuslikus populatsioonis ICARIA-MM uuringus



Andmekogumise lõppkuupäev: 07. veebruar 2023

ICARIA-MM (EFC14335) uuringus põhines isatuksimabi infusiooni maht kehakaalul. Uuringu TCD14079 B-osas hinnati fikseeritud mahu infusioonimeetodit, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2, ning farmakokineetilised simulatsioonid kinnitasid minimaalseid erinevusi patsiendi kehakaalul põhineva infusioonimahu ja fikseeritud infusioonimahu, 250 ml, farmakokineetika vahel (vt lõik 5.2). Uuringu TCD14079 B-osas ei ilmnenud uusi ohusignaale või erinevusi efektiivsuses või ohutuses, võrreldes ICARIA-MM uuringuga.

IKEMA (EFC15246)

SARCLISA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga hinnati mitmekeskeskuselises rahvusvahelises juhuslikustatud avatud meetodil 2 ravirühmaga III faasi uuringus IKEMA (EFC15246) ägenenud ja/või ravile allumatu hulgimüeloomiga patsientidel. Patsiente oli eelnevalt ravitud ühe kuni kolme raviskeemiga. Esmaselt ravile allumatu haigusega, eelnevalt karfilsomiibiga ravitud või eelnevalt anti-CD38 monoklonaalse antikehaga ravile refraktaarse haigusega patsiente uuringusse ei kaasatud.

Kokku 302 patsienti jagati juhuvalikuna 3 : 2 suhtes saama ravi kas SARCLISA'ga kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga (Isa-Kd, 179 patsienti) või karfilsomiibi ja deksametasooniga (Kd, 123 patsienti). Mõlemas rühmas manustati ravi 28-päevaste ravitsükklitena kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni. SARCLISA't manustati 10 mg/kg intravenoosse infusioonina iga nädal esimeses ravitsükklis ja seejärel iga kahe nädala järel. Karfilsomiibi manustati i.v. infusioonina annuses 20 mg/m² esimese 28-päevase ravitsükli 1. ja 2. päeval, annuses 56 mg/m² esimese ravitsükli 8., 9., 15. ja 16. päeval ning annuses 56 mg/m² järgnevate 28-päevaste ravitsükklite 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval. Deksametasooni manustati intravenoosselt (isatuksimabi ja/või karfilsomiibi infusioonipäevadel) ning suu kaudu teistel manustamispäevadel 20 mg iga 28-päevase ravitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ja 23. päeval.

Kahe ravirühma uuringueelsed demograafilised ja haigusnäitajad olid üldiselt sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik 33...90); 8,9% patsientidest oli vanuses ≥ 75 aastat. Patsientide sooritusvõime skoor ECOG määratluse alusel oli 0 53,1% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 59,3% Kd rühmas patsientidest võrdlusravi rühmas, 1 40,8% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 36,6% patsientidest Kd rühmas, 2 5,6% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 4,1% patsientidest Kd rühmas ning 3 0,6% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 0% patsientidest Kd rühmas. Neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsioon, eGFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientide osakaal Isa-Kd rühmas oli 24,0% ja Kd rühmas 14,6%. Uuringusse kaasamisel oli kasvaja arengustaadium ISS (*International Staging System*) määratluse alusel I 53,0% patsientidest, II 31,1% patsientidest ja III 15,2% patsientidest ning modifitseeritud ISS määratluse (*Revised ISS*) alusel I 25,8% patsientidest, II 59,6% patsientidest ning III 7,9% patsientidest. Kokku 24,2% patsientidest olid uuringusse kaasamisel kõrge riskiga kromosoomimuutused: del(17p), t(4;14) ja t(14;16) oli vastavalt 11,3%, 13,9% ja 2,0% patsientidest. Lisaks oli uudifunktsiooniga mutatsioon (1q21) 42,1% patsientidest.

Eelnevate raviskeemide mediaan oli 2 (vahemik 1...4); 44,4% patsientidest oli ravitud 1 eelneva raviskeemiga. Kokku oli 89,7% patsientidest saanud ravi proteasoomi inhibiitoriga, 78,1% immunomodulaatoriga (k.a 43,4%, keda oli eelnevalt ravitud lenalidomiidiga) ning 61,3% patsientidest oli tehtud tüviraku siirdamine. Kokku 33,1% patsientidest ei allunud haigus ravile proteasoomi inhibiitoriga, 45,0% ei allunud ravile immunomodulaatoriga (k.a 32,8%, kelle haigus ei allunud ravile lenalidomiidiga) ning 20,5% ei allunud haigus ravile nii proteasoomi inhibiitoriga kui ka immunomodulaatoriga.

Isa-Kd rühmas oli ravi kestuse mediaan 80,0 nädalat ja Kd rühmas 61,4 nädalat.

IKEMA esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). PFS-i esmane analüüs mediaanse jälgimisajaga 20,73 kuud näitas statistiliselt olulist PFS-i paranemist, mis seisnes haiguse progresseerumise või surma riski vähenemises 46,9% Isa-Kd rühma patsientidel, võrreldes Kd rühma patsientidega.

Efektiivsuse tulemusnäitajad on tabelis 11 ning PFS ja OS Kaplani-Meieri kõverad joonistel 3 ja 4.

Tabel 11. SARCLISA efektiivsus kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga, võrreldes karfilsomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi ravis (ravikavatsuslik analüüs).

Tulemusnäitaja	SARCLISA + karfilsomiib + deksametasoon N = 179	Karfilsomiib + deksametasoon N = 123
Progressioonivaba elulemus^a Mediaan (kuud) [95% usaldusvahemik] Riskitiheduste suhe ^b [99% usaldusvahemik] p-väärtus (kihitatud logaritmiline astaktest) ^b	Ei saavutatud [Ei saavutatud...Ei saavutatud] 0,531 [0,318...0,889] 0,0013	19,15 [15,77...ei saavutatud]
Üldine ravivastuse määr^c Ravivastusega patsiendid (sCR+CR+VGPR+PR), [95% usaldusvahemik] ^d p-väärtus (kihitatud Cochran-Mantel- Haenszel) ^b Täielik ravivastus (CR) Väga hea osaline ravivastus (VGPR) Osaline ravivastus (PR)	86,6% [0,8071...0,9122] 0,3859 39,7% 33,0% 14,0%	82,9% [0,7509...0,8911] 27,6% 28,5% 26,8%
VGPR või parem (sCR+CR+VGPR) [95% usaldusvahemik] ^d p-väärtus (kihitatud Cochran-Mantel- Haenszel) ^{b, e} CR^f [95% usaldusvahemik] ^d	72,6% [0,6547...0,7901] 0,0021 39,7% [0,3244...0,4723]	56,1% [0,4687...0,6503] 27,6% [0,1996...0,3643]
Minimaalse residuaalhaiguse puudumise määr^g [95% usaldusvahemik] ^d p-väärtus (kihitatud Cochran-Mantel- Haenszel) ^{b, e}	29,6% [0,2303...0,3688] 0,0008	13,0% [0,0762...0,2026]
Ravivastuse kestus^{h,*} (PR või parem) mediaan kuudes [95% usaldusvahemik] ⁱ Riskitiheduste suhe ^b [95% usaldusvahemik]	Ei saavutatud [Ei saavutatud...Ei saavutatud] 0,425 [0,269...0,672]	Ei saavutatud [14,752...Ei saavutatud]

^a PFS tulemusi hindas sõltumatu hindamiskomitee kesklaboris määratud M-valgu tulemuste alusel ja radioloogilise piltidiagnostika põhjal, kasutades rahvusvahelise müeloomitöörühma (*International Myeloma Working Group* (IMWG) kriteeriume.

^b kihitatud eelnevate raviskeemide suhtes (1 versus > 1) ja R-ISS suhtes (I või II versus III versus määratlemata) IRT põhjal.

^c sCR, CR, VGPR ja PR hindas sõltumatu hindamiskomitee IMWG kriteeriumite põhjal.

^d hinnanguline, kasutades Clopperi-Pearsoni meetodit.

^e nominaalne p-väärtus

^f CR vajab kontrollimist lõppanalüüsis.

^g Põhineb tundlikkuse tasemel 10⁻⁵ NGS alusel ravikavatsuslikus populatsioonis.

^h Põhineb ravivastusega patsientidel ravikavatsuslikus populatsioonis. Ravivastus kestust hinnati Kaplani-Meieri meetodil.

ⁱ Kaplani-Meieri hinnangute usaldusvahemikud arvutati elulemusfunktsiooni logaritmilise teisenduse alusel ning Brookmayeri ja Crowley meetodil.

* andmekogumise lõppkuupäeval 7. veebruaril 2020. Jälgimisperioodi kestuse mediaan = 20,73 kuud. HR < 1 näitab Isa-Kd paremust.

Isa-Kd rühmas täheldati PFS paranemist patsientidel, kellel oli kõrge tsütogeneetiline risk (kesklabori hinnangul HR = 0,724; 95% CI: 0,361...1,451), uudikfunktsiooniga kromosoommutatsioon (1q21)

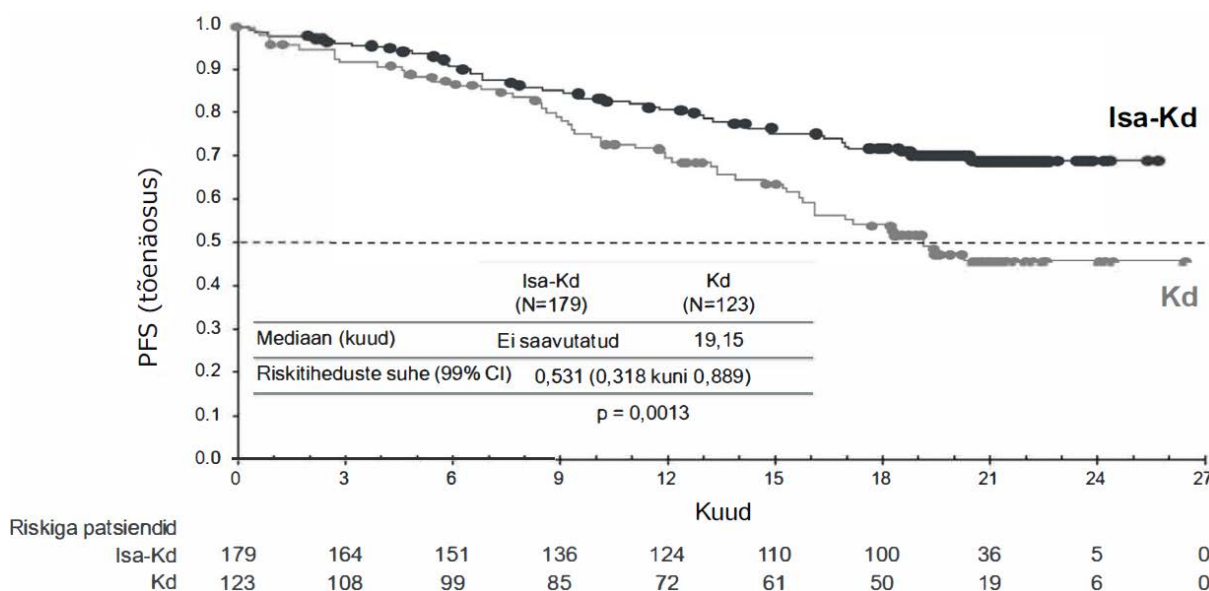
(HR = 0,569; 95% CI: 0,330...0,981), vanus ≥ 65 aastat (HR = 0,429; 95% CI: 0,248...0,742), eGFR (*modification of diet renal disease study*, MDRD valemi alusel arvutatud) lähteväärtus < 60 ml/min/1,73m² (HR = 0,273; 95% CI: 0,113...0,660), keda oli eelnevalt ravitud > 1 raviskeemiga (HR = 0,479; 95% CI: 0,294...0,778), kellel oli uuringusse kaasamisel haiguse III staadium ISS määratluse alusel (HR = 0,650; 95% CI: 0,295 kuni 1,434) ning patsientidel, kelle haigus ei olnud eelnevalt allunud ravile lenalidomiidiga (HR = 0,598; 95% CI: 0,339 kuni 1,055).

Järgneva hulgimüeloomi ravi suhtes tsenseerimata tundlikkusanalüüsis jäi PFS mediaan Isa-Kd rühmas saavutamata; Kd rühmas oli see 19,0 kuud (95% CI: 15,38...saavutamata; HR = 0,572; 99% CI: 0,354...0,925, $p = 0,0025$).

Andmed on ebapiisavad, et otsustada Isa-Pd raviskeemi efektiivsuse üle eelnevalt daratumumabiga ravitud patsientidel (1 patsient isatuksimabi rühmas ja ei ühtki patsienti võrdlusravi rühmas).

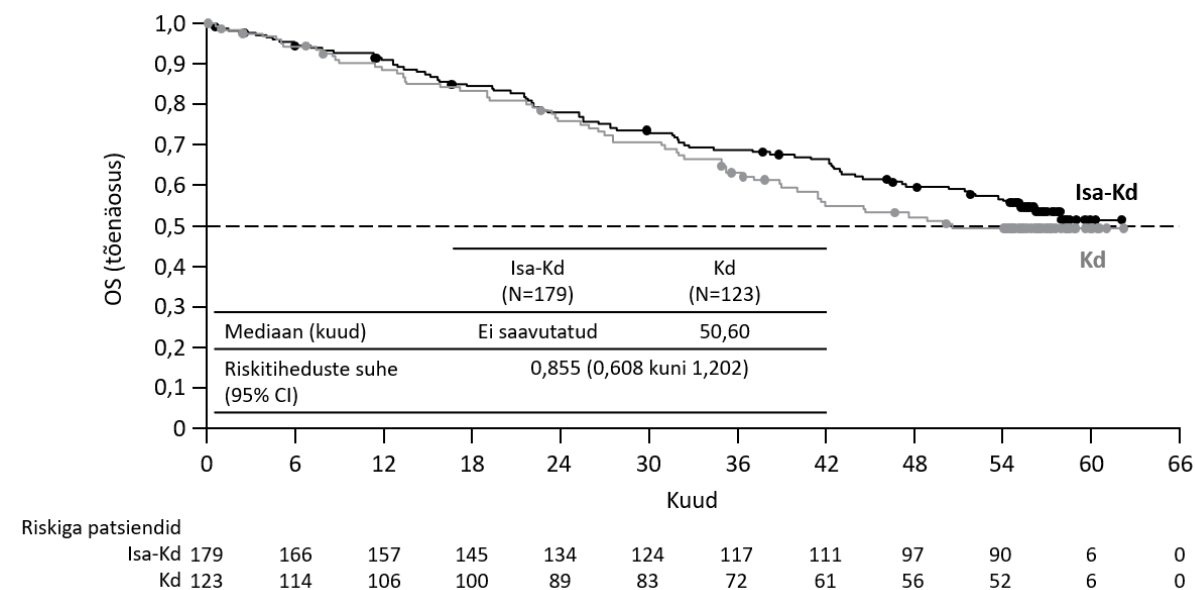
Esmase ravivastuse tekkimiseni kulunud aja mediaan oli 1,08 kuud Isa-Kd rühmas ja 1,12 kuud Kd rühmas. Aja mediaan järgmise müeloomivastase ravini oli 43,99 kuud Isa-Kd rühmas ja 25,00 kuud Kd rühmas (HR = 0,583; 95% CI: 0,429...0,792).

Joonis 3. PFS Kaplani-Meieri kõverad ravikavatsuslikus populatsioonis IKEMA uuringus (sõltumatu hindamiskomitee hinnangul)



Andmekogumise lõppkuupäev: 7. veebruar 2020

Joonis 4. OS Kaplani-Meieri kõverad ravikavatsuslikus populatsioonis IKEMA uuringus



Andmekogumise lõppkuupäev: 7. veebruar 2023

Patsientide hulgas, kelle eGFR (hinnanguline glomerulaarfiltratsioon, arvutatuna MDRD, *modification of diet renal disease study*, valemiga) lähteväärtus oli $< 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$, täheldati täielikku renaalset ravivastust ($\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \geq 1$ järgneval kontrollvisiidil) 52,0% (13/25) patsientidest Isa-Kd rühmas ja 30,8% (4/13) patsientidest Kd rühmas. Püsiv renaalne ravivastus (≥ 60 päeva) tekkis 32,0% (8/25) patsientidest Isa-Kd rühmas ja 7,7% (1/13) patsientidest Kd rühmas. 4 patsiendil Isa-Kd rühmas ja 3 patsiendil Kd rühmas, kellel uuringusse kaasamisel oli raske neerukahjustus (eGFR (MDRD) $> 15... < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), täheldati minimaalset renaalset ravivastust ($\geq 30... < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \geq 1$ järgneval kontrollvisiidil) 100% patsientidest Isa-Kd rühmas ja 33,3% patsientidest Kd rühmas.

PFS-i lõplik analüüs mediaanse jälgimisajaga 43,96 kuud näitas Isa-Kd rühma PFS-i mediaaniks 35,65 kuud, võrreldes Kd rühma 19,15 kuuga, riskitiheduste suhtega 0,576 (95,4% CI: 0,418 kuni 0,792). Lõplik täielik ravivastus, mis määrati valideeritud isatuksimab-spetsiifilise IFE uuringuga (*Sebia Hydrashift*) (vt lõik 4.5), oli Isa-Kd rühmas 44,1%, võrreldes 28,5%-ga Kd rühmas, šansside suhe 2,094 (95% CI: 1,259 kuni 3,482, kirjeldav $p = 0,0021$). Isa-Kd rühmas saavutati 26,3% patsientidel nii MRD negatiivsus kui ka täielik ravivastus, võrreldes 12,2%-ga Kd rühmas, šansside suhe oli 2,571 (95% CI: 1,354 kuni 4,882, kirjeldav $p = 0,0015$). Jälgimisperioodi mediaaniga 56,61 kuud ei saavutatud üldise elulemuse mediaani Isa-Kd rühmas (95% CI: 52,172...NR) ja see oli 50,60 kuud Kd rühmas (95% CI: 38,932...NR) (HR = 0,855; 95% CI: 0,608...1,202).

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloom

IMROZ (EFC12522)

SARCLISA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga hinnati uuringus IMROZ (EFC12522), mis on mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud kaheharuline III faasi uuring esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga (*newly diagnosed multiple myeloma*, NDMM) patsientidel, kellele ei sobi tüvirakkude siirdamine. Uuriija meditsiinilise hinnangu põhjal jäeti välja üle 80-aastased patsiendid, samuti patsiendid selliste kaasuvate haigustega (nt kopsuhaigus või südame isheemiatõbi), mis ei võimalda NDMM-iga patsientidel siirdamisprotseduure.

Kokku randomiseeriti 446 patsienti suhtega 3:2 saama kas SARCLISA't kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (Isa-VRd, 265 patsienti) või bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni (VRd, 181 patsienti), mida manustati mõlemas rühmas

induktsiooniperioodi jooksul nelja 42-päevase ravitsükliks. Pärast 4. ravitsükli lõppu alustasid patsiendid pidevat raviperioodi, mis algas 5. ravitsüklist 28-päevaste ravitsükliks kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseni. Pideva raviperioodi jooksul said Isa-VRd rühma patsiendid SARCLISA't kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (Isa-Rd) ning VRd rühma patsiendid said lenalidomiidi ja deksametasooni (Rd).

Induktsiooniperioodil (1. kuni 4. ravitsükkel, 42-päevased ravitsükliks) manustati SARCLISA't 10 mg/kg i.v. infusioonina 1., 8., 15., 22. ja 29. päeval esimeses ravitsükliks ning 1., 15. ja 29. päeval alates teisest kuni neljanda ravitsükliks. Bortesomiibi manustati subkutaanselt annuses 1,3 mg/m² iga tsükli 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Lenalidomiidi manustati suu kaudu annuses 25 mg ööpäevas iga tsükli 1. kuni 14. päeval ja 22. kuni 35. päeval. Deksametasooni (i.v. isatüksimabi infusioonipäevadel ja p.o. teistel päevadel) manustati 20 mg ööpäevas iga ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. ja 33. päeval ning ≥ 75 -aastastele patsientidele iga ravitsükli 1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29. ja 32. päeval.

Pideva raviperioodi jooksul (alates 5. ravitsüklist, 28-päevased ravitsükliks) manustati SARCLISA't 10 mg/kg i.v. infusioonina 5. kuni 17. ravitsükli 1. ja 15. päeval ning alates 18. ravitsüklist 1. päeval. Lenalidomiidi manustati suu kaudu annuses 25 mg ööpäevas iga ravitsükli 1. kuni 21. päeval. Deksametasooni (i.v. isatüksimabi infusioonipäevadel ja p.o. teistel päevadel) manustati 20 mg ööpäevas iga tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.

Kahe ravirühma uuringueelsed demograafilised ja haigusnäitajad olid üldiselt sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 72 aastat (vahemikus 60...80), 26% patsientidest olid ≥ 75 -aastased. Patsientide sooritusvõime skoor ECOG määraluse alusel oli 0 46,4% patsientidest Isa-VRd rühmas ja 43,6% VRd rühmas, 1 42,3% Isa-VRd rühmas ja 45,9% VRd rühmas ning 2 10,9% Isa-VRd rühmas ja 10,5% VRd rühmas ning 3 0,4% Isa-VRd rühmas ja 0% VRd grupp. Neerukahjustusega patsientide osakaal (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) oli 24,9% Isa-VRd rühmas ja 34,3% VRd rühmas. Uuringusse kaasamisel oli kasvaja arengustaadium modifitseeritud ISS määraluse (R-ISS) alusel I 24,9%, II 61,5% ja III 10,2% patsientidest. Kokku 15,1% patsientidest olid uuringusse kaasamisel kõrge riskiga kromosoomimuutused: del(17p), t(4;14), ja t(14;16) oli vastavalt 5,7%, 7,9% ja 1,9% patsientidest. Lisaks oli 1q21+ 35,8% patsientidest.

Ravi kestuse mediaan oli 53,2 kuud Isa-VRd rühmas võrreldes 31,3 kuuga VRd rühmas.

Uuringu IMROZ esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). PFS-i eelnevalt planeeritud teine vaheanalüüs mediaanse jälgimisajaga 59,73 kuud näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist, mis tähendab 40,4% haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist Isa-VRd-ga ravitud patsientidel võrreldes VRd-ga ravitud patsientidega.

Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 12 ja PFS-i Kaplan-Meieri kõverad on toodud joonisel 5.

Tabel 12*: SARCLISA efektiivsus kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga, võrreldes bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi ravis (ravikavatsuslik analüüs)

Tulemusnäitaja	SARCLISA + bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon N = 265	Bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon N = 181
Progressioonivaba elulemus^a		
Mediaan (kuud)	Ei saavutatud	54,34
[95% usaldusvahemik]	[Ei saavutatud...Ei saavutatud]	[45,21...Ei saavutatud]
Riskitiheduste suhe ^b [98.5% usaldusvahemik]	0,596 [0,406...0,876]	
p-väärtus (kihitatud logaritmiline astaktest) ^b	0,0009	
CR või parem (sCR ja CR)	74,7%	64,1%
[95% usaldusvahemik] ^c	[0,6904...0,7984]	[0,5664...0,7107]
p-väärtus (kihitatud logaritmiline astaktest) ^b	0,0160	
Minimaalse residuaalhaiguse puudumise määr^d ja CR	55,5%	40,9%
[95% usaldusvahemik] ^c	[0,4927...0,6155]	[0,3365...0,4842]
p-väärtus (kihitatud Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,0026	
Üldine ravivastuse määr^e	91,3%	92,3%
Ravivastusega patsiendid (sCR+CR+VGPR+PR)	[0,8726...0,9442]	[0,8736...0,9571]
[95% usaldusvahemik] ^c		
Range täielik ravivastus (sCR)	10,9%	5,5%
Täielik ravivastus (CR)	63,8%	58,6%
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	14,3%	18,8%
Osaline ravivastus (PR)	2,3%	9,4%

^a PFS tulemusi hindas sõltumatu hindamiskomitee kesklaboris määratud M-valgu tulemuste alusel ja radioloogilise piltdiagnostika põhjal, kasutades rahvusvahelise müeloomitöörühma (*International Myeloma Working Group* (IMWG) kriteeriume.

^b kihitatud vanuse suhtes (< 70 aastat *versus* ≥ 70 aastat) ja modifitseeritud ISS (R-ISS) suhtes (I või II *versus* III *versus* määratlemata) IRT põhjal.

^c hinnanguline, kasutades Clopperi-Pearsoni meetodit.

^d Põhineb tundlikkuse tasemel 10^{-5} NGS alusel ravikavatsuslikus populatsioonis.

^e sCR, CR, VGPR, ja PR hindas IRC, kasutades IMWG vastuse kriteeriumeid. Tulemusi tuleks tõlgendada kirjeldavalt.

*Andmekogumise lõppkuupäev 26. september 2023. Jälgimisperioodi kestuse mediaan = 59,73 kuud.

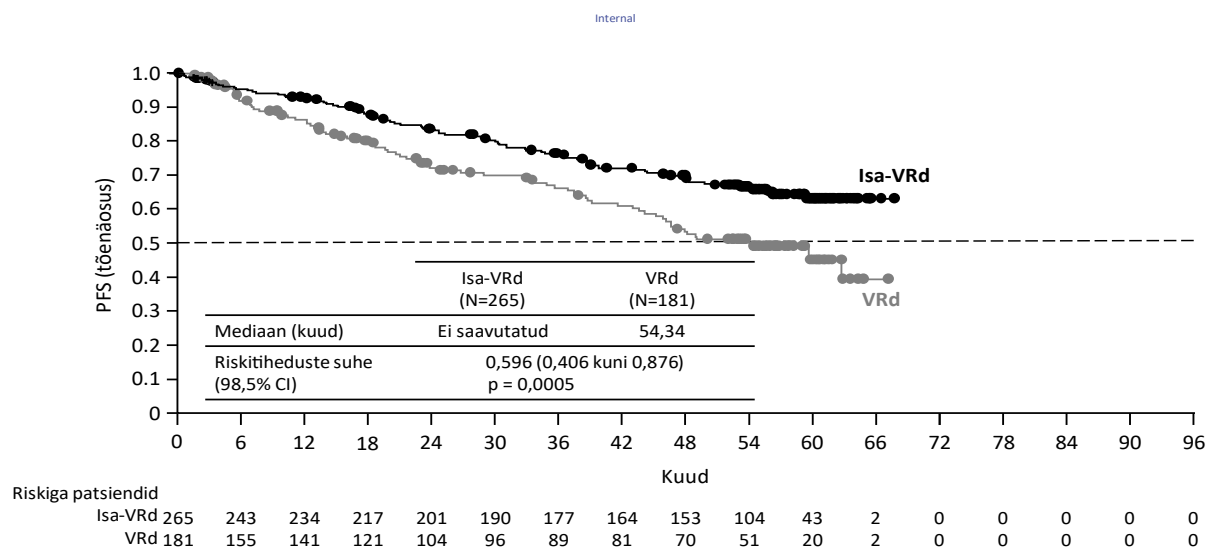
PFS paranemist Isa-VRd rühmas kinnitasid tundlikkuse analüüsid ja täheldati enamikus patsientide alarühmades, sealhulgas 1q21+ kromosoomianomaaliaga patsiendid (HR=0,407; 95% CI: 0,253 kuni 0,653), ≥ 70 aastat (HR=0,671). 95% CI: 0,463 kuni 0,972, eGFR lähteväärtus (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,63; 95% CI: 0,371 kuni 1,068) ja ECOG PS > 1 (HR = 0,606; % CI: (0,246 kuni 1,493).

NGS MRD negatiivsus (tundlikkuslävi 10^{-5}) saavutati 58,1% Isa-VRd rühma patsientidest, aja mediaan esimese NGS MRD negatiivsuseni oli 196,5 päeva (vahemik: 87...1834). VRd rühmas saavutati NGS MRD negatiivsus (tundlikkuslävi 10^{-5}) 43,6%-l patsientidest, aja mediaan esimese NGS MRD negatiivsuseni oli 197,0 päeva (vahemik: 107...1512).

Püsiv NGS MRD negatiivsuse määr vähemalt 12 kuud esines 46,8% patsientidest Isa-VRd rühmas ja 24,3% patsientidest VRd rühmas.

Aja mediaani progresseerumiseni ei saavutatud Isa-VRd rühmas ja oli 59,70 kuud (95% CI: 48,164 kuni Ei saavutatud) VRd rühmas (HR = 0,414; 95% CI: 0,286 kuni 0,598). Ravivastuse kestuse mediaani ei saavutatud Isa-VRd rühmas ja see oli 58,25 kuud (95% CI: 44,583 kuni Ei saavutatud) VRd rühmas. Aja mediaan esimese vastuseni oli 1, 51 kuud Isa-VRd rühmas ja 1, 48 kuud VRd rühmas. Isa-VRd rühmas katkestas uuringuravi 52,1% patsientidest, 14,3% haiguse progresseerumise tõttu. VRd rühmas katkestas uuringuravi 75,7% patsientidest. 37% haiguse progresseerumise tõttu. Aja mediaani järgmise müeloomivastase ravini ei saavutatud Isa-VRd rühmas ja see oli 63,57 kuud (HR = 0,376; 95% CI: 0,265 kuni 0,534) VRd rühmas. Keskmist üldist elulemust ei saavutatud kummaski ravirühmas. Üldise elulemuse andmete kirjeldava analüüsi põhjal suri Isa-VRd rühmas 26% patsientidest Isa-VRd rühmas ja 32,6% patsientidest (HR=0,776; 99,97% CI: 0,407 kuni 1,48) VRd rühmas.

Joonis 5. PFS Kaplani-Meieri kõverad ravikavatsuslikus populatsioonis uuringus IMROZ (sõltumatu hindamiskomitee hinnangul)



Andmekogumise lõppkuupäev: 26. september 2023

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada SARCLISA'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta vereloome ja lümfooidkoe pahaloomuliste kasvajaate ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

67 lapsega viidi läbi II faasi üheharuline uuring 3 eraldi haiguskohordis. Efektiivsuse hindamiseks sobis viiskümmend üheksa patsienti, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne T-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (T-ALL, 11 patsienti), B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (B-ALL, 25 patsienti) ja äge müeloidne leukeemia (AML, 23 patsienti). T-ALL-i ja B-ALL-iga patsientide ravi koosnes ühest sissejuhatavast tsüklist ja ühest konsolideerivast tsüklist. AML-iga patsientide ravi koosnes kuni kahest sissejuhatavast tsüklist. Vanuse mediaan oli 8 aastat (vahemik 17 kuud kuni 17 aastat). Patsiente raviti SARCLISA'ga kombinatsioonis standardsete keemiaravi skeemidega (nt antimetaboliidid, antratsükliinid ja alküülivad ained). Vaheanalüüsi ajal ei vastanud täielik ravivastuse määr (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja, mida määratleti kui täielikku ravivastust (CR) või täielikku ravivastust koos mittetäieliku perifeerse taastumisega (CRi)) eelnevalt määratletud statistilisele läviväärtusele 3 kohordis: täieliku ravivastuse (CR+CRi) saavutas 52,0% B-ALL-iga patsientidest, 45,5% T-ALL-iga patsientidest ning 60,9% AML-iga patsientidest. Pärast eelnevalt määratletud vaheanalüüsi uuring peatati.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Isatuksimabi farmakokineetikat hulgimüeloomiga 476 patsiendil hinnati intravenoosselt manustatud isatuksimabiga annusvahemikus 1 kuni 20 mg/kg kas üks kord nädalas, iga 2 nädala järel, iga 2 nädala järel 8 nädala vältel ja seejärel iga 4 nädala järel või üks kord nädalas 4 nädala vältel ja see järel iga 2 nädala järel, ainuravimina või kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga.

Isatuksimabi farmakokineetika on mittelineaarne koos toimekoha vahendatud dispositsiooniga CD38 retseptoriga seondumise tõttu.

Isatuksimabi süsteemne saadavus (kontsentratsioonikõvera alune pindala vereplasmas, AUC) suureneb rohkem kui annussõltuvalt manustamisel annusvahemikus 1 kuni 20 mg/kg, iga 2 nädala järel. Manustatuna annusvahemikus 5 kuni 20 mg/kg üks kord nädalas 4 nädala vältel ja seejärel iga 2 nädala järel ei täheldatud kõrvalekallet annussõltuvast suurenemisest. See on tingitud toimekohaga mittelineaarse seondumise suurest osakaalust kogukliirensis annuste korral kuni 5 mg/kg, mis muutub vähetähtsaks suuremate annuste korral. Pärast isatuksimabi manustamist 10 mg/kg üks kord nädalas 4 nädala jooksul ja seejärel iga 2 nädala järel oli tasakaalukontsentratsiooni saavutamise aja mediaan 18 nädalat koos 3,1-kordse akumulatsiooniga. ICARIA-MM uuringus isatuksimabiga kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga ravitud ägenenud ja/või ravile allumatu hulgimüeloomiga patsientidel olid keskmine (CV%) ennustatav maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas C_{max} ja AUC tasakaalukontsentratsiooni korral vastavalt 351 µl/ml (36,0%) ja 72 600 µg.h/ml (51,7%). Ehkki üleminekuga isatuksimabi manustamiselt kehakaalul põhineva infusioonimahu meetodil manustamisele fikseeritud mahus kaasnes t_{max} muutus, oli sellel piiratud mõju farmakokineetilisele saadavusele. Mediaanile vastava kehakaaluga patsiendil (76 kg) oli simuleeritud C_{max} tasakaalukontsentratsioonil vastavalt manustamismeetodile 283 µl/ml ja 284 µl/ml ning $C_{through}$ 4 nädala pärast vastavalt 119 µl/ml ja 119 µl/ml. Ka teistes patsiendirühmades olid C_{max} ja $C_{through}$ võrreldavad. IKEMA uuringus isatuksimabiga kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga ravitud ägenenud ja/või ravile allumatu hulgimüeloomiga patsientidel olid keskmine (CV%) ennustatav maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas C_{max} ja AUC tasakaalukontsentratsiooni korral vastavalt 637 µl/ml (30,9%) ja 152 000 µg.h/ml (37,8%). Kliinilises uuringus IMROZ, mis viidi läbi esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, keda raviti isatuksimabiga kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga, oli keskmine (CV%) eeldatav maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} ja AUC_{2 nädalat} tasakaaluseisundis vastavalt 494 µg/ml (25,5%) ja 119 000 µg.h/ml (31,8%). Ekspositsiooni parameetrid olid uuringutes IMROZi ja TCD13983 ühtsed.

Uuringus IMROZ täheldati esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga ADA-positiivsetel patsientidel madalamat ekspositsiooni, kus kumulatiivse AUC geomeetriline keskmine suhe (ADA-positiivsed versus ADA-negatiivsed) oli esimese 4 ravinädala jooksul (AUC_{4W}) ja C_{trough} 4 nädala pärast (CT_{4W}) vastavalt 0,82 ja 0,70. Kuna aga ADA kineetika oli pöörduv ja algas peamiselt isatuksimabiga ravi alguses (st isatuksimabiga ravi esimesel kuul), jäi ADA-positiivsete ja ADA-negatiivsete patsientide keskmine lineaarne CL tasakaaluseisundis võrreldavaks.

Isatuksimabi ja pomalidomiidi või isatuksimabi ja karfilsomiibi või isatuksimabi ja bortesomiibi ja lenalidomiidi koosmanustamine ei mõjutanud nende farmakokineetikat.

Jaotumine

Isatuksimabi hinnanguline jaotusruumala on 8,75 l.

Biotransformatsioon

Isatuksimab, kui suur valgumolekul, metaboliseerub arvatavasti mitteküllastuva proteolüütilise katabolismi protsessis.

Eritumine

Isatuksimab eritub kahe paralleelse raja vahendusel: mittelineaarne märklaud-vahendatud rada madala kontsentratsiooni korral ja mittespetsiifiline lineaarne rada, mis domineerib kõrge kontsentratsiooni korral. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus domineerib lineaarne rada, mis väheneb ajaga 50% kuni tasakaalukontsentratsiooni väärtuseni 9,55 ml/h (0,229 l/ööpäev). See on seotud terminaalse poolväärtusajaga 28 ööpäeva.

Erirühmad

Vanus

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 476 patsienti vanuses 36 kuni 85 aastat, oli isatuksimabi saadavus < 75-aastastel patsientidel (n = 406) ja ≥ 75-aastastel patsientidel (n = 70) võrreldav.

Sugu

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 207 naist (43,5%) ja 269 meest (56,5%), ei ilmnenu kliiniliselt olulisi soost tingitud erinevusi isatuksimabi farmakokineetikas.

Rass

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 377 heledanahalist patsienti (79%), 25 asiaati (5%), 18 mustanahalist (4%) ja 33 teisest rassist patsienti (7%), ei ilmnenu kliiniliselt olulisi rassist tingitud erinevusi isatuksimabi farmakokineetikas.

Kehakaal

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 476 patsiendi andmeid, suurenes isatuksimabi kliirens kehakaalu tõustes, mis toetab kehakaalule vastavat annustamist.

Maksakahjustus

Isatuksimabi ei ole maksakahjustusega patsientidel vormikohaselt uuritud.

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi 476 patsiendist oli 65 patsiendil kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > 1...1,5 korda üle normväärtuse ülempiiri või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) normist kõrgem) ja ühel patsiendil mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin > 1,5...3 korda üle normväärtuse ülempiiri ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) mis tahes väärtus). Kergel maksakahjustusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju isatuksimabi farmakokineetikale. Mõõduka (üldbilirubiin > 1,5...3 korda üle normväärtuse ülempiiri ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) mis tahes väärtus) ning raske maksakahjustuse (üldbilirubiin > 3 korda üle normväärtuse ülempiiri ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) mis tahes väärtus) mõju isatuksimabi farmakokineetikale ei ole teada. Isatuksimab on monoklonaalne antikeha, mistõttu ei ole selle eliminatsioon maksensüümide vahendatud metabolismi teel siiski tõenäoline ja seetõttu maksatalitluse muutused ei mõjuta eeldatavasti isatuksimabi eliminatsiooni (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Isatuksimabi ei ole neerukahjustusega patsientidel vormikohaselt uuritud.

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi 476 patsiendist oli 192 patsiendil kerge neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) vahemikus ≥ 60 ml/min/1,73 m² kuni < 90 ml/min/1,73 m²), 163 patsiendil mõõdukas neerukahjustus (eGFR vahemikus ≥ 30 ml/min/1,73 m² kuni < 60 ml/min/1,73 m²) ja 12 patsiendil raske neerukahjustus (eGFR

< 30 mg/min/1,73 m²). Analüüsid viitavad, et kergel kuni raskel neerukahjustusel ei ole kliiniliselt olulist mõju isatuksimabi farmakokineetikale normaalse neerutalitlusega võrreldes. Farmakokineetika analüüs 22-l lõppstaadiumis neeruhaigusega (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) patsiendil, sealhulgas dialüüsi saavatel patsientidel (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ei näidanud ESRD kliiniliselt olulist mõju isatuksimabi farmakokineetikale võrreldes normaalse neerufunktsiooniga, kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidega.

Lapsed

Laste vanuserühmas (17 kuu kuni 17 aasta vanused) oli pärast isatuksimabi esmakordset manustamist 3 kohordi lõikes keskmine C_{max} vahemikus 322...433 µg/ml, keskmine AUC_{1 nädal} vahemikus 28 592...31 703 µg.h/ml; pärast isatuksimabi korduvaid manustamisi 3 nädala kestel oli kumulatiivne keskmine AUC vahemikus 130 862...148 397 µg.h/ml. AML-i ja ALL-iga laste populatsioonis teatatud farmakokineetilised andmed olid kooskõlas nendega, mida täheldati ALL-i ja MM-iga täiskasvanutel sama isatuksimabi annuse korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärased korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, ehkki valitud liikidel ei ole farmakoloogilist ravivastust ning seetõttu ei ole kliiniline olulisus inimestele teada. Genotoksilisust, kartsinogeensust, reproduktsioonitoksilisust ja arengutoksilisust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Histidiin
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast lahjendamist

SARCLISA infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning seejärel 8 tunni jooksul (k.a infusiooniks kuluv aeg) toatemperatuuril (15 °C...25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti ei pea hoidma valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml kontsentrati sisaldab 100 mg isatuksimabi värvitust läbipaistvast I tüüpi klaasist 6 ml viaalis, mis on suletud EFTE (etüleen ja tetrafluoroetüleen kopolümeer) kattega bromobutüülkummist punnkorgiga. Viaalid on kaetud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate. Viaali täitemaht (5,4 ml) tagab 5 ml preparaadi kättesaamise. Pakendi suurus on 1 või 3 viaali.

25 ml kontsentrati sisaldab 500 mg isatuksimabi värvitust läbipaistvast I tüüpi klaasist 30 ml viaalis, mis on suletud EFTE (etüleen ja tetrafluoroetüleen kopolümeer) kattega bromobutüülkummist punnkorgiga. Viaalid on kaetud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate. Viaali täitemaht (26 ml) tagab 25 ml preparaadi kättesaamise. Pakendi suurus on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosseks manustamiseks ettevalmistamine

Infusioonilahus tuleb valmistada, järgides aseptika nõudeid.

- SARCLISA kontsentrati vajalik annus (mg) tuleb arvutada patsiendi kehakaalu alusel (mida tuleb mõõta enne igat ravitsükli, et vastavalt kohandada manustatavat annust, vt lõik 4.2). Patsiendile vajaliku annuse jaoks võib olla vaja mitut viaali.
- SARCLISA kontsentrati viaale peab visuaalselt kontrollima enne lahjendamist, et neis ei oleks nähtavaid osakesi ega värvimuutusi.
- Ärge loksutage viaale.
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi lahuse 250 ml infusioonikotis tuleb võtta välja SARCLISA kontsentrati kogusele vastav kogus lahjendit.
- Vajalik kogus SARCLISA kontsentrati tuleb SARCLISA viaalist välja tõmmata ja lahjendada 250 ml infusioonikotis olevas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses või 5% glükoosi lahuses.
- Infusioonikott peab olema valmistatud polüolefiinidest (PO), polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP), polüvinüülkloriidist (PVC) koos di-(2-etüülheksüül) ftalaadi (DEHP) või etüülvinüülatsetaadiga (EVA).
- Segage lahjendatud lahust õrnalt infusioonikotti ümber pöörates. Ärge loksutage.

Manustamine

- Infusioonilahust peab manustama intravenoosse infusioonina, kasutades 0,22-mikronilise sisefiltriga (polüetersulfoon (PES), polysulfoon või nailon) infusioonisüsteemi (PE, PVC koos DEHP-ga või ilma; polübutadieen (PBD) või polüuretaan (PU)).
- Infusioonilahuse manustamise aeg sõltub infusiooniirusest (vt lõik 4.2).
- Infusioonikotti ei pea valguse eest kaitsma tavapärase kunstvalgusega keskkonnas.
- Ärge manustage SARCLISA infusioonilahust samaaegselt teiste ravimitega sama infusioonitee kaudu.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. mai 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801, Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne SARCLISA turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, k.a teabedastusmeetodi ja –viisi ning programmi kõik teised aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on

- teadlikkuse suurendamine interferentsi riskist veregrupi määramisel (väiksem antigeen; positiivne kaudne Coombs'i test) ja selle võimalikest kliinilistest tagajärgedest patsiendile;
- anda juhised selle riski haldamiseks ja
- tervishoiutöötajate ja patsientide vahelise suhtluse tugevdamine ning usaldusväärse teabe kiire jagamine.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus SARCLISA't turustatakse varustatakse kõik tervishoiutöötajad, kes võivad SARCLISA't välja kirjutada/väljastada, ja verepangad/verekeskused järgmiste teavitusmaterjalidega levitamiseks kutseorganisatsioonide kaudu:

- õppematerjal tervishoiutöötajatele ja vereskustele,
- patsiendikaart (tervishoiutöötajatele Sarclisa väljakirjutamiseks/väljastamiseks).

1. TERVISHOIUTÖÖTAJATE JA VEREKESKUSTE ÕPPEMATERJAL

Teabematerjal tervishoiutöötajatele ja vereskustele sisaldab järgmisi elemente:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- brošüür tervishoiutöötajatele ja vereskustele,
- patsiendikaart.

1.1 Brošüür tervishoiutöötajatele ja vereskustele

Brošüür tervishoiutöötajatele ja vereskustele peab sisaldama järgmist olulist teavet.

Asjakohane teave ohutusprobleemi kohta „Mõju veregrupi määramise uuringule (väiksem antigeen; positiivne kaudne Coombs'i test)“:

- erütrotsüütidega seondunud isatuksimab võib takistada väiksemate antigeenide vastaste antikehade tuvastamist patsiendi seerumis,
- puudub mõju patsientide AB0 ja Rh(D) veregrupi määramisele.

Asjakohased meetmed riski minimeerimise lisameetmetega hõlmatud ohutusprobleemide minimeerimiseks.

- Kõikidel patsientidel tuleb määrata veregrupp ja teha sõeluuringud enne ravi alustamist isatuksimabiga. Vastavalt kohalikule praktikale peab kaaluma fenotüpiseerimist enne ravi alustamist isatuksimabiga.
- Hetkel puudub teave selle kohta, kui kaua kestab mõju kaudsele Coombs'i testile pärast isatuksimabi viimast infusiooni. Isatuksimabi poolväärtusaja põhjal võib isatuksimabist tingitud positiivne kaudse Coombs'i testi tulemus püsida vähemalt 6 kuud pärast isatuksimabi viimast infusiooni, mistõttu tervishoiutöötaja peab soovitama patsiendile patsiendikaardi kaasaskandmist vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu.
- Mõju vähendamise meetod on muu hulgas erütrotsüütide reagenti töötlemine ditiotreitoliga (DTT), et takistada isatuksimabi seondumist, või teised kohapeal valideeritud meetodid. Kelli veregrupisüsteem on samuti tundlik DTT-ga töötlemise suhtes, mistõttu tohib Kell-negatiivseid punavereühikuid manustada pärast alloantikehade välistamiseks või kindlakstegemiseks DDT-ga töödeldud erütrotsüütide kasutamist.
- Erakorralise transfusioonivajaduse korral võib üle kanda ristsobitamata AB0/Rh(D) sobivaid punavere ühikuid vastavalt vereskuse kohalikule praktikale.
- Plaanilise transfusiooni korral peab tervishoiutöötaja hoiatama vereskust mõju eest kaudsele antiglobuliini uuringule.

- Ravimi omaduste kokkuvõttega tutvumise tähtsuse rõhutamise.
- Juhised tervishoiutöötajale kohustusest anda patsientidele patsiendikaart ning juhendada patsiente tutvuma pakendi infolehega.

1.2 Patsiendikaart

Patsiendikaart sisaldab lühidat kokkuvõtlikku teavet ohutusprobleemist „Mõju veregrupi määramise uuringule (väiksem antigeen; positiivne kaudne Coombsi test)“ nii patsientidele kui arstidele, kelle poole patsient pöördub.

- Hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes patsienti millal iganes, k.a erakorraliste seisundite puhul ravivad, et patsient saab ravi SARCLISA'ga (isatuksimabiga) ning raviga seondub teadaolev oluline risk mõjust veregrupi määramisele (väiksem antigeen; positiivne kaudne Coombs'i test), mis võib kesta vähemalt 6 kuud pärast isatuksimabi viimast infusiooni.
- Selgesõnaline viide patsiendi kohustusele kanda patsiendikaarti endaga kaasas vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu.
- Raviarsti ja patsiendi kontaktandmed.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SARCLISA 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
isatuximabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg isatuksimabi 5 ml kontsentraadis.
Üks viaal sisaldab 500 mg isatuksimabi 25 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal, 100 mg/5 ml
3 viaali, 100 mg/5 ml
1 viaal, 500 mg/25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

SARCLISA 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
isatuximabum
intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sarclisa 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat isatuksimab (*isatuximabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sarclisa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sarclisa kasutamist
3. Kuidas Sarclisa't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sarclisa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sarclisa ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Sarclisa

Sarclisa on kasvajavastane ravim, mis sisaldab toimeainena isatuksimabi. See kuulub ravimrühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Monoklonaalsed antikehad nagu Sarclisa on valgud, mis on välja töötatud ära tundma toime sihtkohta ja sellele kinnituma. Sarclisa toime märklauaks on CD38, mida leidub lümfotsüütide kasvaja – hulgimüeloomi rakkude pinnal. Kinnitudes hulgimüeloomi rakkude pinnale, aitab see ravim teie organismil (immuunsüsteemil ehk loomulikult kaitsevõimel) neid rakke leida ja hävitada.

Milleks Sarclisa't kasutatakse

Sarclisa't kasutatakse hulgimüeloomi raviks.

Patsientidel, kellel on hulgimüeloomi varem ravitud, kasutatakse seda koos kahe teise ravimiga:

- pomalidomiid ja deksametasoon või
- karfilsomiib ja deksametasoon.

Patsientidel, kellel on esmaselt diagnoositud hulgimüeloom, kasutatakse seda koos kolme teise ravimiga:

- bortesomiib, lenalidomiid ja deksametasoon.

Kui teil on küsimusi Sarclisa toime kohta ja teie ravi kohta Sarclisa'ga, pöörduge palun oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Sarclisa kasutamist

Sarclisa't ei tohi kasutada

- kui olete isatuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sarclisa kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ja järgige hoolikalt kõiki juhiseid.

Infusioonireaktsioonid

Öelge oma arstile või meditsiiniõele viivitamatult, kui teil on infusioonireaktsiooni nähud Sarclisa infusiooni ajal või pärast seda – vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“, kus on loetletud infusioonireaktsiooni nähud.

- Enne Sarclisa infusiooni võidakse teile manustada ravimeid infusioonireaktsioonide vähendamiseks (vt lõik 3 „Kuidas Sarclisa’t manustatakse“).
- Infusioonireaktsioonid võivad tekkida Sarclisa infusiooni ajal või pärast seda ning olla tõsised. Need reaktsioonid on pöörduvad. Haiglapersonal jälgib teid ravi ajal hoolikalt.

Kui teil tekib infusioonireaktsioon, võib arst või meditsiiniõde manustada teile täiendavaid ravimeid sümptomite leevendamiseks ja tüsistuste vältimiseks. Nad võivad samuti aeglustada Sarclisa infusiooni, selle ajutiselt või püsivalt lõpetada.

Palavik ja valgete vererakkude vähesus

Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib palavik, sest see võib olla infektsiooni ilming. Sarclisa võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis kaitsevad infektsioonide vastu.

Teie arst või meditsiiniõde kontrollib Sarclisa’ga ravi ajal teie vererakkude arvu. Teie arst võib teile määrata antibiootikumi või viirusevastase ravimi (nt *herpes zoster*’i (vöötohatis) raviks), et aidata vältida infektsiooni või ravimi, mis aitab Sarclisa’ga ravi ajal suurendada vere valgeliblede arvu.

Südameprobleemid

Kui teil on südameprobleeme või olete kunagi võtnud südameravimit, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega enne Sarclisa kasutamist koos karfilsomiibi ja deksametasooniga. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil on hingamisraskusi, köha või jalgade turse.

Uute pahaloomuliste kasvajate oht

Patsientidel on tekkinud uusi pahaloomulisi kasvajaid ravi ajal Sarclisa’ga koos pomalidomiidi ja deksametasooniga või karfilsomiibi ja deksametasooniga või bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga. Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid ravi ajal uute vähkkasvajate suhtes.

Tuumori lüüsi sündroom

Võib tekkida vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom). Sümptomiteks võivad olla ebaregulaarne südamerütm, krambid (krambihood), segasus, lihaskrambid või uriinierituse vähenemine. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni neist sümptomitest.

Vereülekanded

Kui te vajate vereülekannet, määratakse esmalt vereanalüüsi abil teie veregrupp.

Öelge vereproovi võtvale meditsiinitöotajale, et te saate ravi Sarclisa’ga, sest see võib mõjutada selle vereanalüüsi tulemusi vähemalt 6 kuud pärast teie viimast Sarclisa annust.

Lapsed ja noorukid

Sarclisa’t ei soovitata lastele ja noorukitele, kes on nooremad kui 18 aastat, sest Sarclisa efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Sarclisa

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ravimeid, mida saab ilma retseptita, ja taimseid ravimeid.

Enne ravi alustamist Sarclisa’ga rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui olete kunagi võtnud südameravimit.

Sarclisa’t kasutatakse hulgimüeloomi raviks koos kahe või kolme teise ravimiga:

- pomalidomiid ja deksametasoon või
- karfilsomiib ja deksametasoon või
- bortesomiib, lenalidomiid ja deksametasoon.

Teavet teiste koos Sarclisa'ga kasutatavate ravimite kohta lugege nende pakendi infolehtedest.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Enne Sarclisa kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Sarclisa't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage Sarclisa kasutamise suhtes nõu oma arstiga.

Teavet teiste koos Sarclisa'ga võetavate ravimite kasutamise kohta raseduse ajal lugege nende ravimite pakendi infolehtedest.

Imetamine

Enne Sarclisa kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- See on vajalik, sest Sarclisa võib erituda rinnapiima. Ei ole teada, kuidas see võib last mõjutada.
- Te peate otsustama koos oma arstiga, kas imetamise kasu on suurem kui oht teie lapsele.

Raseduse vältimine (kontratseptsioon)

Sarclisa'ga ravitavad rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Pidage nõu oma arstiga, millist rasestumisvastast vahendit te peate ravi ajal kasutama. Rasestumisvastast vahendit peab kasutama ravi ajal ja 5 kuu vältel pärast Sarclisa viimase annuse manustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sarclisa ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sarclisa't kasutatakse siiski koos teiste ravimitega, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Palun lugege koos Sarclisa'ga kasutatavate teiste ravimite pakendi infolehti.

Sarclisa sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 isatuksimabi infusioonilahuse kontsentradi ühes ml-s, mis on võrdne 0,1 mg/kg kehakaalu kohta.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Sarclisa't manustatakse

Kui palju Sarclisa't manustatakse

Teile manustatav Sarclisa annus sõltub teie kehakaalust. Sarclisa soovitatav annus on 10 mg teie kehakaalu kilogrammi kohta.

Kuidas Sarclisa't manustatakse

Teie arst või meditsiiniõde manustab Sarclisa't teile tilguti abil veeni (intravenoosne infusioon).

Kui sageli Sarclisa't manustatakse

Kui Sarclisa't manustatakse koos kahe teise ravimiga, kas pomalidomiidi ja deksametasooniga või karfilsomiibi ja deksametasooniga, kestavad ravitsükli 28 päeva (4 nädalat).

- Esimese ravitsükli ajal manustatakse Sarclisa't üks kord nädalas ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.
- Teise ja edasiste ravitsüklite ajal manustatakse Sarclisa't iga 2 nädala järel, 1. ja 15. päeval.

Kui Sarclisa't manustatakse koos kolme teise ravimiga, bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga, kestavad ravitsükli 42 päeva (6 nädalat) 1. kuni 4. ravitsüklini ning 28 päeva (4 nädalat) alates 5. ravitsüklist.

- Esimese ravitsükli ajal manustatakse Sarclisa't ravitsükli 1., 8., 15., 22. ja 29. päeval.

- Teise kuni neljanda ravitsükli ajal manustatakse Sarclisa't iga 2 nädala järel ravitsükli 1., 15. ja 29. päeval.
- 5. kuni 17. ravitsükli ajal manustatakse Sarclisa't iga 2 nädala järel ravitsükli 1. ja 15. päeval.
- Alates 18. ravitsüklist manustatakse Sarclisa't iga 4 nädala järel ravitsükli 1. päeval.

Arst jätkab teie ravi Sarclisa'ga, kuni teil on sellest kasu ja kõrvaltoimed on talutavad.

Enne Sarclisa't manustavad ravimid

Enne Sarclisa infusiooni manustatakse teile järgnevaid ravimeid, et vähendada infusioonireaktsioonide teket:

- allergiavastased ravimid (antihistamiinid),
- põletikku vähendavad ravimid (kortikosteroidid),
- palavikku ja valu vähendav ravim.

Kui Sarclisa annus jääb vahele

On väga oluline, et te käite kõikidel kokku lepitud vastuvõttudel, mis tagab ravimi õigeaegse manustamise, et see toimiks õigesti. Kui teil jääb mõnel vastuvõtul käimata, helistage oma arstile või meditsiiniõele nii ruttu kui võimalik, et kokku leppida uue vastuvõtu aeg.

Teie arst või meditsiiniõde otsustavad, kuidas teie ravi jätkata.

Kui teile manustatakse Sarclisa't rohkem, kui ette nähtud

Sarclisa't manustab teile arst või meditsiiniõde. Kui teile manustatakse kogemata liiga palju ravimit (üleannus), jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes ja ravib neid.

Kui te lõpetate Sarclisa kasutamise

Ärge lõpetage ravi Sarclisa'ga ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie arst arutab teiega Sarclisa kõrvaltoimeid ja selgitab Sarclisa'ga ravi võimalikke ohte ja eeliseid.

Haiglapersonal jälgib ravi ajal teie seisundit tähelepanelikult. Teatage neile kohe, kui märkate mõnda järgnevalt nimetatud toimet.

Infusioonireaktsioonid – väga sage (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st).

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teie enesetunne ei ole hea Sarclisa infusiooni ajal või pärast seda.

Tõsise infusioonireaktsiooni nähud on muu hulgas:

- kõrge vererõhk (hüpertensioon),
- õhupuudus,
- raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st) koos hingamisraskustega ja näo, suu, kõri, huulte või keele tursega.

Kõige sagedasemad infusioonireaktsiooni nähud on muu hulgas:

- õhupuudus,
- köha,
- külmavärinad,
- iiveldus.

Infusiooni ajal võib teil tekkida ka teisi kõrvaltoimeid. Teie arst või meditsiiniõde võivad otsustada aeglustada Sarclisa infusiooni, selle ajutiselt või püsivalt lõpetada. Samuti võivad nad teile anda täiendavaid ravimeid sümptomite raviks ja tüsistuste ennetamiseks.

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on halb enesetunne infusiooni ajal Sarclisa'ga või pärast seda.

Teised kõrvaltoimed

Kui teil tekib ükskõik milline järgnevalt loetletud kõrvaltoime, pidage kohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Väga sage (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- vere teatud valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine, mis on oluline infektsiooniga võitlemiseks;
- vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenia) – teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on mingeid ebataavalisi verevalumeid või veritsusi;
- kopsupõletik;
- hingamisteede (nt nina, ninakõrvalkoobaste või neelu) põletik;
- kõhulahtisus;
- bronhiit;
- õhupuudus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- köha;
- väsimus;
- söögiisu vähenemine;
- covid-19;
- silmaläätse hägustumine (katarakt).

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- südameprobleemid, mis võivad ilmned hingamisraskuse, köha või jalgade tursena, kui Sarclisa't manustatakse koos karfilsomiibi ja deksametasooniga;
- palavik koos vere teatud valgeliblede olulise vähenemisega (febrilne neutropeenia; vt täpsemalt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Sarclisa kasutamist“);
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
- kehakaalu vähenemine;
- südame rütmihäired (kodade virvendus);
- *herpes zoster* (vöötohatis).

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere teatud valgeliblede (lümfotsüüdid) arvu vähenemine, mis on oluline infektsioonidega võitlemiseks.

Kui midagi ülalnimetatust kehtib teie kohta või kui te pole milleski kindel, pidage kohe nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sarclisa't säilitada

Sarclisa't säilitatakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sarclisa sisaldab

- Sarclisa toimeaine on isatuksimab.
- Üks milliliiter kontsentrati sisaldab 20 mg isatuksimabi.
- Üks kontsentrati viaal sisaldab 100 mg isatuksimabi 5 milliliitris kontsentratis või 500 mg isatuksimabi 25 milliliitris kontsentratis.
- Teised koostisosad (abiained) on sahharoos, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõigud 2 ja 4).

Kuidas Sarclisa välja näeb ja pakendi sisu

Sarclisa on infusioonilahuse kontsentrati. See on värvitu kuni kahvatukollane vedelik, milles ei ole nähtavaid osakesi.

Pakendi suurus:

100 mg isatuksimabi 5 ml kontsentratis (100 mg/5 ml): üks karp sisaldab 1 või 3 viaali.

500 mg isatuksimabi 25 ml kontsentratis (500 mg/25 ml): üks karp sisaldab 1 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

SARCLISA viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Infusioonilahus tuleb valmistada, järgides aseptika nõudeid ning seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja tingimustes, kus elustamisvahendid on kättesaadavad.

SARCLISA ettevalmistamine ja manustamine

- Arvutage SARCLISA kontsentradi vajalik annus (mg) ning määratlege viaalide arv, mis on vajalik annustamiseks 10 mg/kg patsiendi kehakaalu kohta. Ühe annuse manustamiseks võite vajada mitut viaali.
- Kontrollige SARCLISA kontsentradi visuaalselt enne lahjendamist, veendumaks, et selles ei ole nähtavaid osakesi ja selle värvus ei ole muutunud.
- 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi lahuse infusioonikotist tõmmake välja SARCLISA kontsentradi kogusele vastav kogus lahjendit.
- Tõmmake SARCLISA viaalist välja vajalik kogus SARCLISA kontsentradi ja lahjendage see 250 ml infusioonikotis olevas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses või 5% glükoosi lahuses.
- Infusioonikott peab olema valmistatud polüolefiinidest (PO), polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP), polüvinüülkloriidist (PVC) koos di-(2-etüülheksüül) ftalaadi (DEHP) või etüülvinüülatsetaadiga (EVA).
- Segage lahjendatud lahust õrnalt infusioonikotti ümber pöörates. Ärge loksutage.
- Manustage infusioonilahus intravenoosse infusioonina, kasutades 0,22-mikronilise sisefiltriga (polüetersulfoon (PES), polüsulfoon või nailon) infusioonisüsteemi (PE, PVC koos DEHP-ga või ilma; polübutadieen (PBD) või polüuretaan (PU)).
- Manustage infusioonilahus aja jooksul, mis sõltub infusiooniirusest (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“).
- Kasutage SARCLISA valmislahus kohe ära. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Infusioonikotti ei pea valguse eest kaitsma tavapärase kunstvalgusega keskkonnas.
- Ärge manustage SARCLISA infusioonilahust samaaegselt teiste ravimitega sama infusioonitee kaudu.

Kogu kasutamata lahus tuleb hävitada. Kõik lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt standardprotseduuridele.