

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO



1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg isatuksimabia.

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

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampullo, jossa on 5 ml isatuksimabi-infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä.

Yksi injektioampullo, jossa on 25 ml isatuksimabi-infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 5 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Väritön tai kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole lainkaan näkyviä hiukkasia (pH 6,0, osmolaalisuus 350–400 mOsm/kg).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sarclisa on tarkoitettu

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

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

- yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on äskettäin todettu multippeli myelooma ja joille autologinen kantasolusiirto ei sovellu

- yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa sellaisten aikuispotilaiden induktiohoitoon, joilla on äskettäin todettu multippeli myelooma ja joille autologinen kantasolusiirto soveltuu.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Esilääkitys

Infuusioreaktion ehkäiseminen

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

- deksametasoni 40 mg suun kautta tai laskimoon (tai 20 mg suun kautta tai laskimoon, jos potilas on ≥ 75 -vuotias): kun annetaan yhdistelmänä isatuksimabin ja pomalidomidin kanssa;
deksametasoni 20 mg (laskimoon isatuksimabi- ja/tai karfilsomibi-infusioiden antopäivinä ja suun kautta muina päivinä): kun annetaan yhdistelmänä isatuksimabin ja karfilsomibin kanssa
deksametasoni 20 mg (laskimoon isatuksimabi-infusion antopäivinä ja suun kautta muina päivinä): kun annetaan yhdistelmänä isatuksimabin, bortetsomibin ja lenalidomidin kanssa
- montelukasti 10 mg suun kautta (tai vastaava lääkitys) ainakin hoitosykliissä 1
- parasetamoli 650 – 1 000 mg suun kautta (tai vastaava lääkitys)
- H₂-antagonistit (ranitidiini 50 mg laskimoon tai vastaava lääkitys [kuten simetidiini]) tai suun kautta annettavat protonipumpun estäjät (kuten omepratsoli tai esomepratsoli).
- difenhydramiini 25–50 mg laskimoon tai suun kautta (tai vastaava lääkitys [kuten setiritsiini, prometatsiini tai dekskloorifeniramiini]). Ainakin ensimmäiset neljä infuusiota on suositeltavaa antaa laskimoon.

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

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

Neutropenian hoito

Kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden (kuten G-CSF:n) käyttöä on harkittava neutropeniariskin pienentämiseksi. Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 3 tai 4 neutropenia tai kuumeinen neutropenia ja/tai neutropeeninen infektio, Sarclisa-valmisteen antamista on lykättävä tai hoito on lopetettava, kunnes potilas on toipunut (ks. kohta 4.4).

Infektioiden ehkäiseminen

Hoidon aikana on harkittava profylaksiaa (kuten vyöruusun profylaksiaa) bakteeri- ja viruslääkkeillä hoitosuosituksen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittu Sarclisa-annos on 10 mg/kg, joka annetaan infuusiona laskimoon yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-Pd), yhdistelmänä karfilsomibin ja deksametasonin kanssa (Isa-Kd) tai yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-VRd).

Sarclisa-valmisteen annostusohjelmat on esitetty taulukoissa 1, 2 ja 3:

Taulukko 1 – Yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa tai yhdistelmänä karfilsomibin ja deksametasonin kanssa käytettävän Sarclisa-valmisteiden annostusohjelma

Hoitosykli	Annostusohjelma
Hoitosykli 1 (28 päivän hoitosykli)	Päivät 1, 8, 15 ja 22 (kerran viikossa)
Hoitosykli 2 ja sen jälkeen (28 päivän hoitosykli)	Päivät 1 ja 15 (kahden viikon välein)

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

Taulukko 2 – Yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa käytettävän Sarclisa-valmisteiden annostusohjelma potilaille, joilla on äskettäin todettu multipple myelooma ja joille autologinen kantasolusiirto ei sovellu (IMROZ)

Hoitosykli	Annostusohjelma
Hoitosykli 1 (42 päivän hoitosykli)	Päivät 1, 8, 15, 22 ja 29
Hoitosykli 2–4 (42 päivän hoitosykli)	Päivät 1, 15 ja 29 (kahden viikon välein)
Hoitosykli 5–17 (28 päivän hoitosykli)	Päivät 1 ja 15 (kahden viikon välein)
Hoitosykli 18 ja sen jälkeen (28 päivän hoitosykli)	Päivä 1 (neljän viikon välein)

Hoitosykkeissä 1–4 jokainen hoitosykli koostuu 42 päivän jaksosta ja hoitosyklistä 5 alkaen 28 päivän jaksosta. Hoito toistetaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Taulukko 3: Yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa käytettävän Sarclisa-valmisteiden annostusohjelma potilaille, joilla on äskettäin todettu multipple myelooma ja joille autologinen kantasolusiirto soveltuu (GMMG-HD7)

Hoitosykli	Annostusohjelma
<i>Induktiohoito</i>	
Hoitosykli 1 (42 päivän hoitosykli)	Päivät 1, 8, 15, 22 ja 29
Hoitosykli 2–3 (42 päivän hoitosykli)	Päivät 1, 15 ja 29 (kahden viikon välein)
Lopetetaan ennen intensiivihoidon (suuriannoksen solunsalpaajahoidon ja autologisen kantasolusiirto), jonka jälkeen annetaan tavanomaista ylläpitohoitoa	

Jokainen hoitosykli koostuu 42 päivän jaksosta.

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

Väliin jäänyt annos

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

Annoksen muuttaminen

Sarclisa-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annostusta on muutettava, jos potilaalla ilmenee infuusioreaktioita (ks. "Antotapa" jäljempänä) tai vaikeusasteen 3 tai 4 neutropenia tai kuumeinen neutropenia ja/tai neutropeeninen infektio (ks. "Neutropenian hoito" edellä).

Sarclisa-valmisteen kanssa annettavien muiden lääkevalmisteiden voimassa oleviin valmisteyhteenvedojen suositukset tulee huomioida.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista iäkkäillä potilailla ei suositella.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin ja kliinisten tietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella lievää munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairautta ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei suositella lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiiniarvo > 1 -kertainen – $1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden tai aspartaattiaminotransferaasiarvo [ASAT] viitealueen yläraja suurempi) sairastavilla potilailla. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiiniarvo $> 1,5$ -kertainen – 3 -kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiiniarvo > 3 -kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ASAT-arvo) sairastavista potilaista on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2), mutta ei ole näyttöä, joka viittaisi siihen, että annoksen muuttaminen tällaisilla potilailla olisi tarpeen.

Pediatriset potilaat

Hyväksyttyjen käyttöaiheiden ulkopuolella Sarclisa-valmistetta on tutkittu 28 päivän – alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla, joilla on relapsoitunut tai refraktorinen akuutti lymfoblastileukemia tai akuutti myeloinen leukemia. Hoidon tehoa ei kuitenkaan ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

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

Infuusionopeudet

Laimentamisen jälkeen Sarclisa-infuusio annetaan laskimoon infuusionopeudella, joka on esitetty seuraavassa taulukossa 4 (ks. kohta 5.1). Infuusionopeuden asteittaista suurentamista voidaan harkita ainoastaan siinä tapauksessa, että infuusioreaktioita ei ilmene (ks. kohta 4.8).

Taulukko 4 – Sarclisa-valmisteen antamisen infuusionopeudet

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

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

- Jos potilaan tila edellyttää hoitotoimenpiteitä (vaikeusasteen 2 eli kohtalainen infuusioreaktio), infuusion tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ja potilaalle voidaan antaa lisäksi oireita lievittäviä lääkevalmisteita. Kun oireet ovat lievittyneet vaikeusasteeseen ≤ 1 (lievä), Sarclisa-infusiota voidaan jatkaa niin, että infuusionopeus on puolet aloitusnopeudesta ja potilasta tarkkaillaan huolellisesti ja hän saa tukihoitoa tarpeen mukaan. Jos oireet eivät ole uusiutuneet 30 minuutin kuluttua, infuusionopeus voidaan suurentaa takaisin aloitusnopeuteen ja sen jälkeen sitä voidaan asteittain suurentaa taulukossa 3 esitetyllä tavalla.
- Jos oireet eivät häviä nopeasti tai lieviy vaikeusasteeseen ≤ 1 Sarclisa-infuusion keskeyttämisen jälkeen tai jos ne pitkittyvät tai pahenevat, vaikka niitä on hoidettu asianmukaisilla lääkevalmisteilla, tai jos ne edellyttävät sairaalahoitoa tai ovat hengenvaarallisia, Sarclisa-hoito on lopetettava pysyvästi ja potilaalle on annettava muuta tukihoitoa tarpeen mukaan.
- Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen ≥ 3 yliherkkyyssreaktio tai infuusioreaktio, Sarclisa-hoito on lopetettava pysyvästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita, jotka ovat olleet enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia, on todettu 38,2 %:lla Sarclisa-valmistetta saaneista potilaista ICARIA-MM-tutkimuksessa, 45,8 %:lla Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista IKEMA-tutkimuksessa, 24,0 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista IMROZ-tutkimuksessa ja 12,7 %:lla induktiojakson aikana Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista GMMG-HD7-tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). ICARIA-MM-tutkimuksessa kaikki infuusioreaktiot alkoivat ensimmäisen Sarclisa-infuusion aikana ja 98 %:ssa infuusiosta ne hävisivät samana päivänä. Yleisimpiä infuusioreaktion oireita olivat hengenahdistus, yskä, vilunväristykset ja pahoinvointi. Yleisimpiä vaikea-asteisia oireita olivat kohonnut verenpaine, hengenahdistus ja bronkospasmi. IKEMA-tutkimuksessa 99,2 % infuusioreaktioista ilmeni infuusiopäivänä. Niistä Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista, joilla ilmeni infuusioreaktio, 94,4 %:lle se kehittyi ensimmäisen hoitosyklin aikana. Kaikki infuusioreaktiot hävisivät. Yleisimpiä infuusioreaktion oireita olivat yskä,

hengenahdistus, nenän tukkoisuus, oksentelu ja pahoinvointi. Yleisimpiä vaikea-asteisia oireita olivat kohonnut verenpaine ja hengenahdistus. IMROZ-tutkimuksessa infuusioreaktiot alkoivat kaikilla potilailla infuusiopäivänä, useimmiten ensimmäisen Sarclisa-infuusion aikana, ja 97,3 %:lla potilaista ne hävisivät samana päivänä. Kaikki infuusioreaktiot hävisivät. Yleisimpiä infuusioreaktion oireita olivat hengenahdistus ja vilunväristykset. Yleisin vaikea-asteinen oire oli kohonnut verenpaine. GMMG-HD7-tutkimuksessa niistä induktiojakson aikana Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista, joilla ilmeni infuusioreaktio, 88,1 %:lle reaktio kehittyi ensimmäisen infuusion yhteydessä ja 21,4 %:lle myöhempien infuusioiden yhteydessä. Kaikki infuusioreaktiot hävisivät. (Ks. kohta 4.8.) Myös vakavia infuusioreaktioita, mukaan lukien vaikeat anafylaktiset reaktiot, on kuitenkin havaittu SARCLISA-valmisteen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

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

Neutropenia

Isa-Pd-hoitoa saaneista potilaista 96,1 %:lla ilmoitettiin neutropeniaa laboratorioarvojen poikkeavuutena ja 46,7 %:lla haittavaikutuksena⁽¹⁾, ja vaikeusasteen 3–4 neutropeniaa ilmoitettiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 84,9 %:lla potilaista ja haittavaikutuksena 45,4 %:lla potilaista. Neutropeenisiä komplikaatioita on todettu 30,3 %:lla potilaista; 11,8 %:lla todettiin kuumeinen neutropenia ja 25,0 %:lla neutropeenisiä infektioita. Isa-Kd-hoitoa saaneista potilaista 54,8 %:lla ilmoitettiin neutropeniaa laboratorioarvojen poikkeavuutena ja 4,5 %:lla haittavaikutuksena⁽¹⁾, ja vaikeusasteen 3–4 neutropeniaa ilmoitettiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 19,2 %:lla potilaista (17,5 %:lla neutropenia oli vaikeusastetta 3 ja 1,7 %:lla vaikeusastetta 4) ja haittavaikutuksena 4,0 %:lla potilaista. Neutropeenisiä komplikaatioita on todettu 2,8 %:lla potilaista; 1,1 %:lla todettiin kuumeinen neutropenia ja 1,7 %:lla neutropeenisiä infektioita. IMROZ-tutkimuksessa Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista 87,5 %:lla ilmoitettiin neutropeniaa laboratorioarvojen poikkeavuutena ja 30 %:lla haittavaikutuksena, ja vaikeusasteen 3–4 neutropeniaa ilmoitettiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 54,4 %:lla potilaista (35,7 %:lla neutropenia oli vaikeusastetta 3 ja 18,6 %:lla vaikeusastetta 4) ja haittavaikutuksena 30 %:lla potilaista. Neutropeenisiä komplikaatioita on todettu 12,5 %:lla potilaista; 2,3 %:lla todettiin kuumeinen neutropenia ja 10,6 %:lla neutropeeninen infektio. GMMG-HD7-tutkimuksessa induktiojakson aikana Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista 30,9 %:lla ilmoitettiin neutropeniaa laboratorioarvojen poikkeavuutena ja 16,1 %:lla haittavaikutuksena ja vaikeusasteen 3–4 neutropeniaa ilmoitettiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 5,9 %:lla potilaista (3,1 %:lla neutropenia oli vaikeusastetta 3 ja 2,8 %:lla vaikeusastetta 4) ja haittavaikutuksena 16,1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8).

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

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

Infektiot

Sarclisa-valmistetta saaneilla potilailla infektioiden, mukaan lukien vähintään vaikeusasteen 3 infektiot, ilmaantuvuus oli suurentunut, ja suurin osa niistä oli keuhkokuumeita, ylähengitystieinfektioita ja keuhkoputkitulehduksia (ks. kohta 4.8). Sarclisa-valmistetta saavia

potilaita on tarkkailtava huolellisesti infektiioireiden varalta ja tarvittaessa on aloitettava asianmukainen hoito.

Hoidon aikana on harkittava profylaksiaa (kuten vyöruusun profylaksiaa) bakteeri- ja viruslääkkeillä hoitosuosituksen mukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sekundaarimaligniteetit

ICARIA-MM-tutkimuksessa ilmoitettiin sekundaarimaligniteetteja kymmenellä (6,6 %) Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla ja kolmella (2 %) Pd-hoitoa saaneella potilaalla, kun seuranta-ajan mediaani oli 52,44 kuukautta. Sekundaarimaligniteettina oli ihosyöpä kuudella Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla ja kolmella Pd-hoitoa saaneella potilaalla, muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä kolmella Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla (yhdeällä näistä potilaista oli myös ihosyöpä) sekä hematologinen maligniteetti (myelodysplastinen oireyhtymä) yhdellä Isa-Pd-hoitoa saaneella potilaalla (ks. kohta 4.8). Potilaat jatkoivat hoitoa uuden maligniteetin poistoleikkauksen jälkeen lukuun ottamatta kahta potilasta, jotka saivat Isa-Pd-hoitoa. Toiselle näistä potilaista kehittyi metastaatinen melanooma ja toiselle myelodysplastinen oireyhtymä. IKEMA-tutkimuksessa ilmoitettiin sekundaarimaligniteetteja 18:lla (10,2 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja 10:llä (8,2 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla, kun seuranta-ajan mediaani oli 56,61 kuukautta. Sekundaarimaligniteettina oli ihosyöpä 13:lla (7,3 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja neljällä (3,3 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla, muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä seitsemällä (4,0 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja kuudella (4,9 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja pahanlaatuinen veritauti (akuutti myeloinen leukemia) yhdellä (0,8 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla. Yhdellä (0,6 %) Isa-Kd-ryhmän potilaalla sekundaarimaligniteetin etiologia oli tuntematon. Kahdella (1,1 %) Isa-Kd-ryhmän potilaalla ja yhdellä (0,8 %) Kd-ryhmän potilaalla oli sekä ihosyöpä että muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä (ks. kohta 4.8). Ihosyöpäpotilaat jatkoivat hoitoa ihosyövän poistoleikkauksen jälkeen. Muita kiinteitä kasvaimia kuin ihosyöpää todettiin 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta kolmella (1,7 %) Isa-Kd-hoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (1,6 %) Kd-hoitoa saaneella potilaalla. IMROZ-tutkimuksessa sekundaarimaligniteetteja ilmoitettiin 42:lla (16,0 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla (0,041 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja 16:lla (8,8 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla (0,026 tapahtumaa potilasvuotta kohti), kun seuranta-ajan mediaani oli 59,73 kuukautta. Sekundaarimaligniteettina oli ihosyöpä 22:lla (8,4 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja seitsemällä (3,9 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla, muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä 17:llä (6,5 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja seitsemällä (3,9 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja hematologinen maligniteetti kolmella (1,1 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (1,1 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla. Potilaat, joille kehittyi sekundaarimaligniteettina ihosyöpä, jatkoivat hoitoa ihosyövän poistoleikkauksen jälkeen lukuun ottamatta yhtä potilasta kussakin hoitoryhmässä. Kuolemaan johtaneita sekundaarimaligniteetteja ilmoitettiin kuudella (2,3 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla (ihon neuroendokriininen karsinooma, pahanlaatuinen melanooma, ihon okasolusyöpä, keuhkon levyepiteelikarsinooma, kolorektaalisyöpä ja peräsuolen adenokarsinooma) ja kahdella (1,1 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla (metastaasit peritoneumissa ja paksusuolen adenokarsinooma). GMMG-HD7-tutkimuksessa induktio-, intensiivi - ja seurantajaksojen aikana potilailla, joita ei ollut satunnaistettu toiseen kertaan, sekundaarimaligniteetteja ilmoitettiin kahdella (0,6 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja neljällä (1,2 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla. Sekundaarimaligniteettina oli ihosyöpä yhdellä (0,3 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla, muu kiinteä kasvain kuin ihosyöpä yhdellä (0,3 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (0,6 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja hematologinen maligniteetti yhdellä (0,3 %) Isa-VRd-hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä (0,3 %) VRd-hoitoa saaneella potilaalla. Sekundaarimaligniteettien kokonaisilmaantuvuus Sarcila-valmistetta saaneilla potilailla oli 6,1 %. Lääkäreiden on arvioitava potilaita sekundaarimaligniteettien kehittymisen varalta IMWG-työryhmän (International Myeloma Working Group) antamien suositusten mukaan ennen hoitoa ja hoidon aikana ja aloitettava tarpeenmukainen hoito.

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Häiriövaikutukset serologisissa tutkimuksissa (epäsuora antiglobuliinikoe)

Isatuksimabi sitoutuu punasolujen CD38:aan, mikä saattaa johtaa virheelliseen positiiviseen tulokseen epäsuorassa antiglobuliinikokeessa (epäsuorassa Coombsin kokeessa). Tämä epäsuoraan Coombsin kokeeseen kohdistuva häiriövaikutus voi kestää ainakin 6 kuukautta viimeisen Sarclisa-infuusion jälkeen. Punasolujen siirtoon liittyvien mahdollisten ongelmien välttämiseksi Sarclisa-hoitoa saavilta potilailta on määritettävä veriryhmä ja heille on tehtävä seulontatestit ennen ensimmäistä infuusiota. Ennen Sarclisa-hoidon aloittamista voidaan harkita fenotyyppitystä paikallisen käytännön mukaisesti. Jos Sarclisa-hoito on jo aloitettu, tästä on ilmoitettava verikeskukselle. Potilaita on tarkkailtava hemolyyysin teoreettisen riskin vuoksi. Jos kiireellinen verensiirto on tarpeen, voidaan antaa ABO ja RhD -ryhmien mukaisia punasoluja ilman sopivuustutkimusta paikallisen verikeskuksen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.5).

Häiriövaikutukset täydellisen vasteen arvioinnissa

Isatuksimabi on monoklonaalinen IgG-kappa-vasta-aine, joka saatetaan todeta sekä seerumin proteiinielektroforeesimäärityksissä (SPE) että immunofiksaatiomäärityksissä (IFE), joita käytetään endogeenisen M-proteiinin kliiniseen seurantaan (ks. kohta 4.5). Nämä häiriövaikutukset voivat muuttaa täydellisen vasteen arviointitarkkuutta joillakin potilailla, joilla on IgG-kappa-myeloomaproteiinia. Häiriövaikutukset tutkittiin Isa-Pd-haaran 22 potilaalta, jotka täyttivät erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) kriteerit ja joilla todettiin vain residuaalisia positiivisia tuloksia immunofiksaatiomäärityksessä. Näiltä potilailta saadut plasmanäytteet tutkittiin massaspektrometrialla isatuksimabisignaalin erottamiseksi myelooma-M-proteiinisignaalista. Isa-Kd-haarassa 27 potilaalla todettiin mahdollinen häiriövaikutus ja heiltä saadut näytteet tutkittiin massaspektrometrialla käyttäen immunofiksaatiomäärityksen herkkyystasoa (25 mg/dl). Heistä 15 potilaalla, joilla riippumattoman vasteita arvioivan komitean (Independent Response Committee, IRC) mukaan ei ollut täydellistä vastetta, ei todettu havaittavaa residuaalista myelooma-M-proteiinia. Näistä 15 potilaasta 11 potilaalla oli luuytimessä < 5 % plasmasoluja. Tämä viittaa siihen, että 179:stä Isa-Kd-hoitoa saaneesta potilaasta vielä 11 potilaalla (6,1 %) voisi olla parhaana vasteena täydellinen vaste, jolloin täydellisten vasteiden mahdollinen osuus olisi 45,8 % (ks. kohta 4.5).

Läkkäät potilaat

Läkkäistä, ≥ 85 -vuotiaista potilaista on vain vähän tietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:tä per millilitra isatuksimabi-infuusiokonsentraattia liuosta varten, mikä vastaa 0,1 mg:aa/kg. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Isatuksimabi ei vaikuta pomalidomidin, karfiltsomibin, bortetsomibin eikä lenalidomidin farmakokinetiikkaan eikä päinvastoin.

Häiriövaikutukset serologisissa tutkimuksissa

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

Häiriövaikutukset seerumin proteiinielektroforeesi- ja immunofiksaatiomäärityksissä

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

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

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö isatuksimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien vuorokausien ajan synnytyksen jälkeen, minkä jälkeen niiden erittynyt määrä pienenee pian pieniksi pitoisuuksiksi, mutta imetettävään lapseen tällä lyhyellä ajanjaksolla heti syntymän jälkeen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tällä nimenomaisella ajanjaksolla on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko isatuksimabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Myöhemmin isatuksimabia voidaan käyttää rintaruokinnan aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

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

Isatuksimabin kanssa annettavien muiden lääkevalmisteiden voimassa oleviin valmisteyhteenvedoihin on tutustuttava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sarclisa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sarclisa-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu uupumusta ja heitehuimausta, ja tämä on otettava huomioon ajettaessa tai koneita käytettäessä. Jos Sarclisa-valmisteen kanssa annetaan muita lääkevalmisteita, on tutustuttava niiden voimassa oleviin valmisteyhteenvedoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

IMROZ-tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %) ovat ripuli (54,8 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (54,4 %), keuhkokuume (39,9 %), kaihi (38,0 %), ummetus (35,7 %), uupumus (34,6 %), ylähengitystieinfektiot (34,2 %), perifeerinen turvotus (32,7 %), neutropenia (30,0 %:lla haittavaikutuksena), infuusioreaktio (23,6 %), unettomuus (22,4 %), COVID-19 (22,4 %), selkäkipu (22,1 %), keuhkoputkitulehdus (22,1 %) ja astenia (21,7 %). Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 70,7 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista. Yleisin vakava haittavaikutus on keuhkokuume (29,7 %, mukaan lukien COVID-19-keuhkokuume). Hoidon aikaisia kuolemaan johtaneita haittatapahtumia (vaikeusaste 5) ilmoitettiin 11 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista. Näihin sisältyivät myös hoidon aikaiset vaikeusasteen 5 infektiot haittatapahtumat, joita ilmeni 6,5 %:lla potilaista. Hoidon lopettamisesta pysyvästi haittavaikutusten vuoksi ilmoitettiin 22,8 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista.

GMMG-HD7-tutkimuksessa induktiojakson aikana yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 %) ovat polyneuropatia (18,8 %), neutropenia (16,1 %) ja infuusioon liittyvät reaktiot (12,4 %). Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 35,2 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat keuhkokuume (3,6 %), kuume (3,3 %) ja ripuli (2,1 %). Hoidon aikaisia kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia (vaikeusaste 5) ilmoitettiin 1,2 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista (syinä COVID-19, influenssaan liittyvä keuhkokuume, septinen sokki ja kallonsisäinen verenvuoto, joista kutakin ilmoitettiin 0,3 %:lla potilaista). Hoidon lopettamisesta pysyvästi haittavaikutusten vuoksi ilmoitettiin 3 %:lla Isa-VRd-hoitoa saaneista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutuksia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ja lääkkeen markkinoilletulon jälkeen.

Taulukko 5 – Isatuksimabia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla, multipelisiä myeloomaa sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä Suositeltu termi	Haittavaikutus	Esiintymistiheys	Ilmaantuvuus (N = 244)	
			Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusaste ≥ 3
Infektiot	Keuhkokuume ^{a b}	Hyvin yleinen	34,8 %	27,9 %
	Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	40,2 %	3,3 %
	Keuhkoputkentulehdus	Hyvin yleinen	20,9 %	3,7 %
	Vyöruusu	Yleinen	2,5 %	0,4 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)^c	Ihosityöpä	Yleinen	4,9 %	1,6 %
	Kiinteä kasvain (muu kuin ihosityöpä)	Yleinen	2,9 %	1,6 %
	Hematologinen maligniteetti	Melko harvinainen	0,4 %	0,4 %
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	52,5 %	51,6 %
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	12,7 %	11,9 %
	Kuumeinen neutropenia	Yleinen	7,4 %	7,4 %
	Anemia	Yleinen	6,1 %	4,5 %
	Lymfopenia	Tuntematon	—	—
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio ^d	Melko harvinainen	0,3 %	0,3 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	11,5 %	1,2 %
Sydän	Eteisvärinä	Yleinen	5,7 %	2,5 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	25,8 %	5,7 %
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	34,0 %	2,5 %
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	22,1 %	0 %
	Oksentelu	Hyvin yleinen	14,8 %	0,8 %
Tutkimukset	Painon lasku	Yleinen	4,9 %	0 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioreaktio ^b	Hyvin yleinen	39,3 %	2,0 %

^a Termi "keuhkokuume" käsittää seuraavat termit: atyyppinen keuhkokuume, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, keuhkokuume, *Haemophilus*-keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, viruskeuhkokuume, bakteerikeuhkokuume,

hemofilusinfektio, keuhkoinfektio, sienen aiheuttama keuhkokuume ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume.

^b Ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

^c Perustuu sekundaarimaligniteetteihin, jotka ilmoitettiin tutkimushoitajakson aikana ja hoidon jälkeisenä ajanjaksona.

^d Perustuu lääkkeen markkinoilletulon jälkeen havaittuihin haittavaikutuksiin.

Taulukko 6: Isatuksimabia yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa saaneilla, multipelaa myeloomaa sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

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

^a Tiedonkeruun päättymispäivä 7.2.2020. Seuranta-ajan mediaani = 20,73 kuukautta.

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

^c Ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

^d Tiedonkeruun päättymispäivä 7.2.2023. Seuranta-ajan mediaani = 56,61 kuukautta. Perustuu sekundaarimaligniteetteihin, joita ilmoitettiin tutkimushoitojakson aikana ja hoidon jälkeisenä ajanjaksona.

^e Perustuu lääkkeen markkinoilletulon jälkeen havaittuihin haittavaikutuksiin.

Taulukko 7: Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin isatuksimabia yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla, joilla oli äskettäin todettu multipple myelooma ja jotka eivät soveltuneet siirteen saamiseen

Elinjärjestelmä Suositeltu termi	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys	Ilmaantuvuus (N = 336)	
			Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusaste ≥ 3
Infektiot	Keuhkokuume ^a	Hyvin yleinen	34,2 %	24,1 %
	Keuhkoputkitulehdus	Hyvin yleinen	22,6 %	3,0 %
	COVID-19	Hyvin yleinen	19,9 %	1,2 %
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyytit)	Ihosityöpä	Yleinen	8,0 %	2,7 %
	Kiinteä kasvain (muu kuin ihosityöpä)	Yleinen	5,7 %	3,6 %
	Hematologinen maligniteetti	Melko harvinainen	0,9 %	0,3 %
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	28,0 %	27,1 %
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	13,4 %	10,7 %
	Anemia	Yleinen	6,3 %	2,7 %
	Lymfopenia	Tuntematon	—	—
Immuuni-järjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Melko harvinainen	0,3 %	0,3 %
Silmät	Kaihi	Hyvin yleinen	36,0 %	13,1 %
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	56,8 %	8,3 %
	Oksentelu	Yleinen	9,5 %	0,3 %
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen	32,7 %	6,5 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioreaktio	Hyvin yleinen	27,4 %	0,6 %

^a Termi ”keuhkokuume” käsittää seuraavat termit: atyyppinen keuhkokuume, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, COVID-19-keuhkokuume, *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume, keuhkokuume, bakteerikeuhkokuume, *Haemophilus*-keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume, *Klebsiella*-keuhkokuume, legionellan aiheuttama keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, *Pseudomonas*-keuhkokuume, RS-viruksen aiheuttama keuhkokuume, viruskeuhkokuume, keuhkojen sepsis ja tuberkuloosi.

MedDRA 26.0

Taulukko 8: Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin induktiojakson aikana isatuksimabia yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla, joilla oli äskettäin todettu multipple myelooma ja jotka soveltuivat siirteen saamiseen

Elinjärjestelmä Suositeltu termi	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys	Ilmaantuvuus (N = 330)	
			Mikä tahansa vaikeusaste	Vaikeusaste ≥ 3
Infektiot	Keuhkokuume ^{a b}	Yleinen	5,5 %	4,8 %

Elinjärjestelmä Suositeltu termi	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys	Ilmaantuvuus (N = 330)	
			Mikä tahansa vaikeusaste	Vaikeusaste ≥ 3
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyytit)	Kiinteät kasvaimet (muut kuin ihosyövät)	Melko harvinainen	0,3 %	0,3 %
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	16,1 %	16,1 %
	Anemia	Yleinen	3,6 %	3,6 %
	Trombosytopenia	Yleinen	4,5 %	4,5 %
	Lymfopenia	Yleinen	3,3 %	3,3 %
Immuuni-järjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Melko harvinainen	0,3 %	0,3 %
Tutkimukset	Neutrofiilien määrän pieneneminen	Yleinen	7,3 %	7,3 %
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioreaktio ^b	Hyvin yleinen	12,7 %	0,9 %

^a Termi ”keuhkokuume” käsittää seuraavat termit: keuhkokuume, influenssaan liittyvä keuhkokuume, atyyppinen keuhkokuume ja sienen aiheuttama keuhkokuume.

^b Ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioreaktiot

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

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

IMROZ-tutkimuksessa ilmoitettiin infuusioreaktioita 63 potilaalla (24,0 %), jotka olivat saaneet Isa-VRd-hoitoa. Vaikeusasteen 1 infuusioreaktioita ilmoitettiin 1,9 %:lla, vaikeusasteen 2 reaktioita 21,3 %:lla, vaikeusasteen 3 reaktioita 0,4 %:lla ja vaikeusasteen 4 reaktioita 0,4 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet Isa-VRd-hoitoa. Infuusioreaktiot alkoivat kaikilla potilailla infuusiopäivänä, useimmiten ensimmäisen Sarclisa-infuusion aikana, ja 97,3 %:lla potilaista ne hävisivät samana päivänä. Kaikki

infuusioreaktiot hävisivät. Vaikeusastetta 3 tai 4 olevien infuusioreaktioiden oireita olivat kohonnut verenpaine, bronkospasmi ja hypoksia. Infuusioreaktioiden vuoksi isatuksimabi-infuusion keskeyttäneiden potilaiden ilmaantuvuus oli 20,9 %. Mediaaniaika isatuksimabi-infuusion keskeyttämiseen oli 66,0 minuuttia. Isatuksimabihoito lopetettiin infuusioreaktion vuoksi 0,8 %:lla potilaista.

GMMG-HD7-tutkimuksessa induktiojakson aikana ilmoitettiin infuusioreaktioita 42 potilaalla (12,7 %:lla), jotka olivat saaneet Isa-VRd-hoitoa. Tutkimuksessa ei kerätty tietoa vaikeusasteen 1 infuusioreaktioista. Vaikeusasteen 2 infuusioreaktioita ilmoitettiin 11,8 %:lla, vaikeusasteen 3 reaktioita 0,6 %:lla ja vaikeusasteen 4 reaktioita 0,3 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet Isa-VRd-hoitoa. Kaikki infuusioreaktiot hävisivät. Infuusioreaktioiden vuoksi isatuksimabi-infuusion keskeyttäneiden potilaiden ilmaantuvuus oli 7,6 %. Isatuksimabihoito lopetettiin infuusioreaktion vuoksi 0,3 %:lla potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Infektiot

ICARIA-MM-tutkimuksessa vähintään vaikeusasteen 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 42,8 %. Keuhkokuume oli yleisimmin ilmoitettu vaikea infektio, jonka ilmoitettiin olevan vaikeusastetta 3 kaikkiaan 21,7 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 16,1 %:lla Pd-ryhmän potilaista ja vaikeusastetta 4 kaikkiaan 3,3 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 2,7 %:lla Pd-ryhmän potilaista. Hoidon lopettamisesta infektion vuoksi ilmoitettiin 2,6 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 5,4 %:lla Pd-ryhmän potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita ilmoitettiin 3,3 %:lla Isa-Pd-ryhmän potilaista ja 4,0 %:lla Pd-ryhmän potilaista. IKEMA-tutkimuksessa vähintään vaikeusasteen 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 38,4 %. Keuhkokuume oli yleisimmin ilmoitettu vaikea infektio, jonka ilmoitettiin olevan vaikeusastetta 3 kaikkiaan 15,8 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 10,7 %:lla Kd-ryhmän potilaista ja vaikeusastetta 4 kaikkiaan 3,4 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 2,5 %:lla Kd-ryhmän potilaista. Hoito lopetettiin infektion vuoksi 2,8 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 4,9 %:lla Kd-ryhmän potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita ilmoitettiin 2,3 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista ja 0,8 %:lla Kd-ryhmän potilaista. IMROZ-tutkimuksessa vähintään vaikeusasteen 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 44,9 % Isa-VRd-ryhmässä ja 38,1 % VRd-ryhmässä. Keuhkokuume oli yleisimmin ilmoitettu vaikea infektio, jonka ilmoitettiin olevan vaikeusastetta 3 kaikkiaan 25,1 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 15,5 %:lla VRd-ryhmän potilaista ja vaikeusastetta 4 kaikkiaan 2,3 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 3,9 %:lla VRd-ryhmän potilaista. Vaikeusasteen 5 keuhkokuumetta (suositeltuun termiin perustuva) ilmeni 1,5 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 1,1 %:lla VRd-ryhmän potilaista. Hoidon lopettamisesta infektion vuoksi ilmoitettiin 8,4 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 9,4 %:lla VRd-ryhmän potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita ilmoitettiin 6,5 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 4,4 %:lla VRd-ryhmän potilaista. GMMG-HD7-tutkimuksessa induktiojakson aikana vähintään vaikeusasteen 3 infektioiden ilmaantuvuus oli 13 % Isa-VRd-ryhmässä ja 10,1 % VRd-ryhmässä. Keuhkokuume oli yleisimmin ilmoitettu vaikea infektio, jonka ilmoitettiin olevan vaikeusastetta ≥ 3 kaikkiaan 3,9 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 2,1 %:lla VRd-ryhmän potilaista. Hoidon lopettamisesta infektion vuoksi ilmoitettiin 0,3 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 0,9 %:lla VRd-ryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

Relapsoitunutta ja refraktorista multippelia myeloomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin vyöruusua 2,0 %:lla potilaista. ICARIA-MM-tutkimuksessa vyöruusun ilmaantuvuus oli 4,6 % Isa-Pd-ryhmässä ja 0,7 % Pd-ryhmässä, ja IKEMA-tutkimuksessa ilmaantuvuus oli 2,3 % Isa-Kd-ryhmässä ja 1,6 % Kd-ryhmässä. Äskettäin todettua multippelia myeloomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin vyöruusua 3,3 %:lla potilaista. IMROZ-tutkimuksessa vyöruusun ilmaantuvuus oli 5,7 % Isa-VRd-ryhmässä ja 5,5 % VRd-ryhmässä. GMMG-HD7-tutkimuksessa induktiojakson aikana vyöruusun ilmaantuvuus oli 0,9 % Isa-VRd-ryhmässä ja 0,3 % VRd-ryhmässä.

Sydämen vajaatoiminta

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

1,1 %:lla Isa-Kd-ryhmän potilaista, Kd-ryhmässä sitä ei ilmoitettu lainkaan (ks. voimassa oleva karfilsomibin valmisteyhteenveto).

Hematologiset laboratorioarvot

Taulukko 9 – Hematologisten laboratoriotulosten poikkeavuudet isatuksimabia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla verrattuna pomalidomidia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (ICARIA-MM)

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

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

Taulukko 10 – Hematologisten laboratoriotulosten poikkeavuudet isatuksimabia yhdistelmänä karfilsomibin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla verrattuna karfilsomibia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (IKEMA)

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

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

Taulukko 11: Hematologisten laboratoriotulosten poikkeavuudet isatuksimabia yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla verrattuna bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (IMROZ ja TCD13983)

Laboratorio- parametri	Sarclisa + bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (N = 336)			Bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (N = 181)		
	Kaikki vaikeus- asteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4	Kaikki vaikeus- asteet	Vaikeus- aste 3	Vaikeusaste 4
Anemia	99,1 %	15,8 %	0 %	97,8 %	16,0 %	0 %
Lymfositopenia	96,1 %	45,5 %	18,5 %	92,3 %	37,6 %	15,5 %
Trombosytopenia	94,6 %	16,7 %	14,6 %	84,5 %	19,3 %	8,3 %
Neutropenia	86,9 %	35,4 %	17,3 %	80,1 %	28,2 %	8,8 %

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

Taulukko 12: Hematologisten laboratoriotulosten poikkeavuudet induktiojakson aikana isatuksimabia yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla verrattuna bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (GMMG-HD7)

Laboratorio- parametri	Sarclisa + bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (N = 330)			Bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (N = 328)		
	Kaikki vaikeus- asteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4	Kaikki vaikeus- asteet	Vaikeusaste 3	Vaikeusaste 4
Anemia	80,0 %	1,6 %	0 %	79,7 %	0,9 %	0 %
Neutropenia	30,9 %	3,1 %	2,8 %	22,9	2,5 %	1,9 %
Lymfopenia	54,4 %	15,6 %	2,2 %	67,4 %	18,7 %	5,1 %
Trombosytopenia	21,6 %	0,6 %	0,9 %	20,3 %	0,3 %	0 %

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

Iäkkäät potilaat

Sarclisa-valmistetta koskeneiden kliinisten tutkimusten kaikista potilaista 42,7 % (763 potilasta) oli alle 65-vuotiaita, 43,2 % (772 potilasta) 65–74-vuotiaita ja 14,1 % (252 potilasta) vähintään 75-vuotiaita. Turvallisuudessa havaittiin eroja iäkkäämpien ja nuorempien ikäryhmien välillä. Hoidon aikaisia haittatapahtumia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , ilmoitettiin 64,7 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista, 79,7 %:lla 65–74-vuotiaista potilaista ja 76,6 %:lla vähintään 75-vuotiaista potilaista. Hoidon aikaisia haittatapahtumia, joiden vaikeusaste oli 5, ilmoitettiin 5,6 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista, 7,5 %:lla 65–74-vuotiaista potilaista ja 12,3 %:lla vähintään 75-vuotiaista potilaista. Vakavia hoidon aikaisia haittatapahtumia ilmoitettiin 46,7 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista, 59,3 %:lla 65–74-vuotiaista potilaista ja 61,1 %:lla vähintään 75-vuotiaista potilaista. Hoidon lopulliseen lopettamiseen johtaneita hoidon aikaisia haittatapahtumia ilmoitettiin 6,4 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista, 14,4 %:lla 65–74-vuotiaista potilaista ja 15,9 %:lla vähintään 75-vuotiaista potilaista.

IMROZ-tutkimuksessa ei ilmoitettu hoidon aikaisia vaikeusasteen 5 haittatapahtumia alle 65-vuotiailla potilailla, mutta niitä ilmoitettiin 10,7 %:lla 65–74-vuotiaista potilaista ja 13,2 %:lla vähintään 75-vuotiaista potilaista. GMMG-HD7-tutkimukseen otettiin vain enintään 70-vuotiaita potilaita. Hoidon aikaisia haittatapahtumia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , ilmoitettiin induktiojakson aikana 59,7 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista ja 77,8 %:lla vähintään 65-vuotiaista potilaista. Hoidon lopulliseen lopettamiseen johtaneita hoidon aikaisia haittatapahtumia ilmoitettiin 1,6 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista ja 8,3 %:lla vähintään 65-vuotiaista potilaista. Hoidon aikaisia vaikeusasteen 5 haittatapahtumia ilmoitettiin 0,8 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista ja 2,8 %:lla vähintään 65-vuotiaista potilaista.

Immunogeenisuus

Kaikissa yhdeksässä relapsoitunutta tai refraktorista multipplea myeloomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa (N = 1 023), joissa käytettiin isatuksimabia ainoana lääkkeenä ja yhdistelmähoitona, ICARIA-MM ja IKEMA mukaan lukien, hoidon aiheuttamien lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli < 2 %. Lääkevasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan, turvallisuuteen tai tehoon. Kaikissa kolmessa äskettäin todettua multipplea myeloomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa (N = 383), joissa käytettiin isatuksimabia yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa, IMROZ ja GMMG-HD7 mukaan lukien, lääkevasta-aineiden ilmaantuvuuden vaihteluväli oli 9,1–21,6 %. IMROZ-tutkimuksessa 60 % (15/25) ja GMMG-HD7-tutkimuksessa 50 % (4/8) hoidon indusoimista lääkevasta-aineista oli neutraloivia. Äskettäin todettua multipplea myeloomaa sairastavilla lääkevasta-ainepositiivisilla potilailla havaittiin trendinomaisesti pienempiä altistuksia. Lääkevasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutuksia isatuksimabin tehoon.

Turvallisuudesta ei voida tehdä johtopäätöksiä lääkevasta-ainepositiivisten potilaiden pienen alaryhmän vuoksi.

Pediatriset potilaat

Yksihaaraiseen vaiheen 2 tutkimukseen osallistui 67 pediatria potilasta, joilla oli relapsoitunut tai refraktorinen akuutti lymfoblastileukemia tai akuutti myeloinen leukemia. Kaikki potilaat voitiin arvioida turvallisuuden suhteen, ja hoidon aikaisia haittatapahtumia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , ilmoitettiin 79,1 %:lla potilaista. Yleisimmät hoidon aikaiset haittatapahtumat, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 ja joita ilmeni yli 10 %:lla potilaista, olivat kuumeinen neutropenia (41,8 %), septinen sokki (11,9 %) ja stomatiitti (10,4 %). Sarclisa-valmisteen lisääminen tavanomaisiin solunsalpaajahoitoihin ei muuttanut näiden solunsalpaajahoitojen odotettavissa olevaa turvallisuusprofiilia tässä pediatriassa potilasjoukossa. Turvallisuusprofiili myös vastasi ICARIA- ja IKEMA-tutkimuksissa multipplel myeloomaa sairastavilla aikuisilla todettua isatuksimabin turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Isatuksimabi estää CD38-glykoproteiinin entsyymaattista aktiivisuutta *in vitro*. CD38 katalysoi kalsiumia mobilisoivan syklistä ADP-riboosin (cADPR) synteesiä ja hydrolyysiä. Isatuksimabi estää

cADPR:n muodostusta ekstrasellulaarisesta nikotiiniamidiadeniinidinukleotidistä (NAD) multipppelin myelooman soluissa.

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

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsoitunut ja/tai refraktorinen multippeli myelooma

ICARIA-MM (EFC14335)

Pomalidomidin ja deksametasonin kanssa yhdistelmänä käytettävän Sarclisa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin relapsoitunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, kaksijaarisessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa ICARIA-MM (EFC14335). Potilaat olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, jotka sisälsivät lenalidomidia ja proteasomin estäjää, ja tauti oli edennyt aiemman hoidon aikana tai 60 päivän sisällä sen päättymisestä. Potilaat, joilla oli primaarinen refraktorinen tauti, suljettiin pois.

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

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

(15,6 %:lla isatuksimabihaarassa ja 23,5 %:lla vertailuhaarassa) oli tutkimuksessa aloittaessaan kromosomipoikkeavuus, johon liittyi suuri riski: 12,1 %:lla potilaista (9,1 %:lla isatuksimabihaarassa ja 15,0 %:lla vertailuhaarassa) oli del(17p)-mutaatio, 8,5 %:lla potilaista (7,8 %:lla isatuksimabihaarassa ja 9,2 %:lla vertailuhaarassa) t(4;14)-mutaatio ja 1,6 %:lla (0,6 %:lla isatuksimabihaarassa ja 2,6 %:lla vertailuhaarassa) t(14;16)-mutaatio.

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

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

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

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 13, ja etenemättömyysajan ja kokonaiselinajan (overall survival, OS) Kaplan-Meier-käyrät on esitetty kuvissa 1 ja 2:

Taulukko 13 – Sarclisa-valmisteen teho yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa verrattuna pomalidomidiin ja deksametasoniin multipplelin myelooman hoidossa (lähtöryhmien mukainen analyysi [intent-to-treat analysis, ITT analysis])

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

Päätetapahtuma	Sarclisa + pomalidomidi + deksametasoni N = 154	Pomalidomidi + deksametasoni N = 153
Kerroinsuhde vs. vertailu [95 %:n tarkka luottamusväli]	5,026 [2,514–10,586]	
p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Vasteen kesto^f * Mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] ^g	13,27 [10,612 – ei saavutettu]	11,07 [8,542 – ei saavutettu]

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

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

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

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

^e Arvioitu Clopper-Pearsonin menetelmällä.

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

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

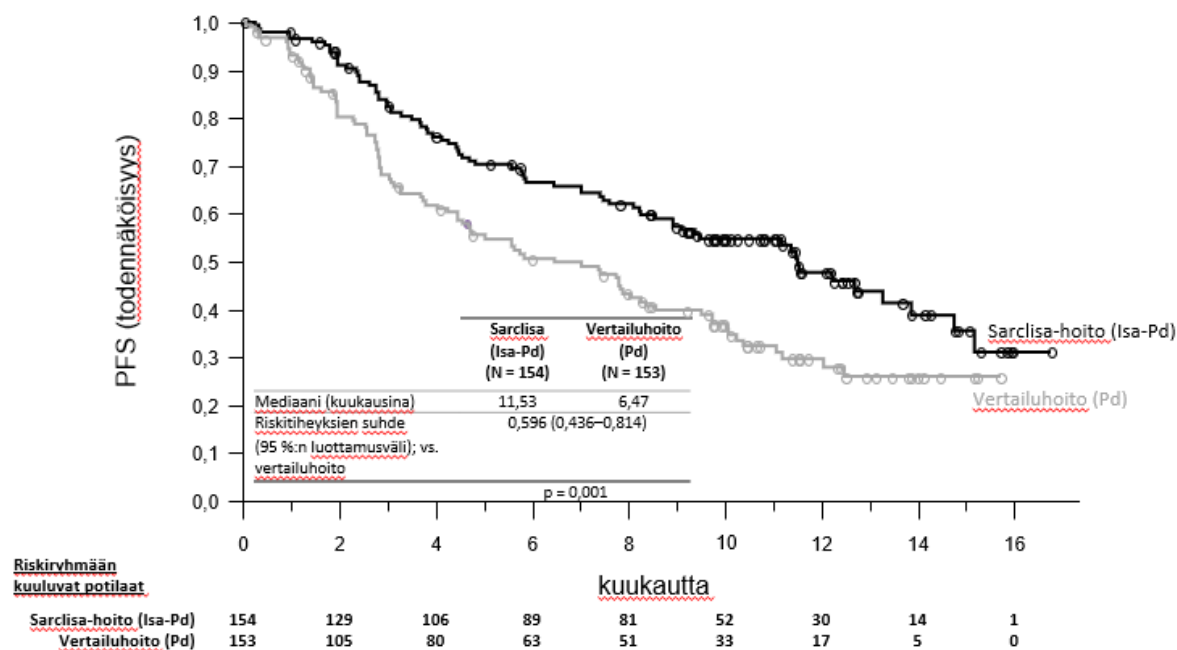
*Tiedonkeruun päättymispäivä 11.10.2018. Seuranta-ajan mediaani = 11,60 kuukautta. HR < 1 suosii Isa-Pd-haaraa.

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

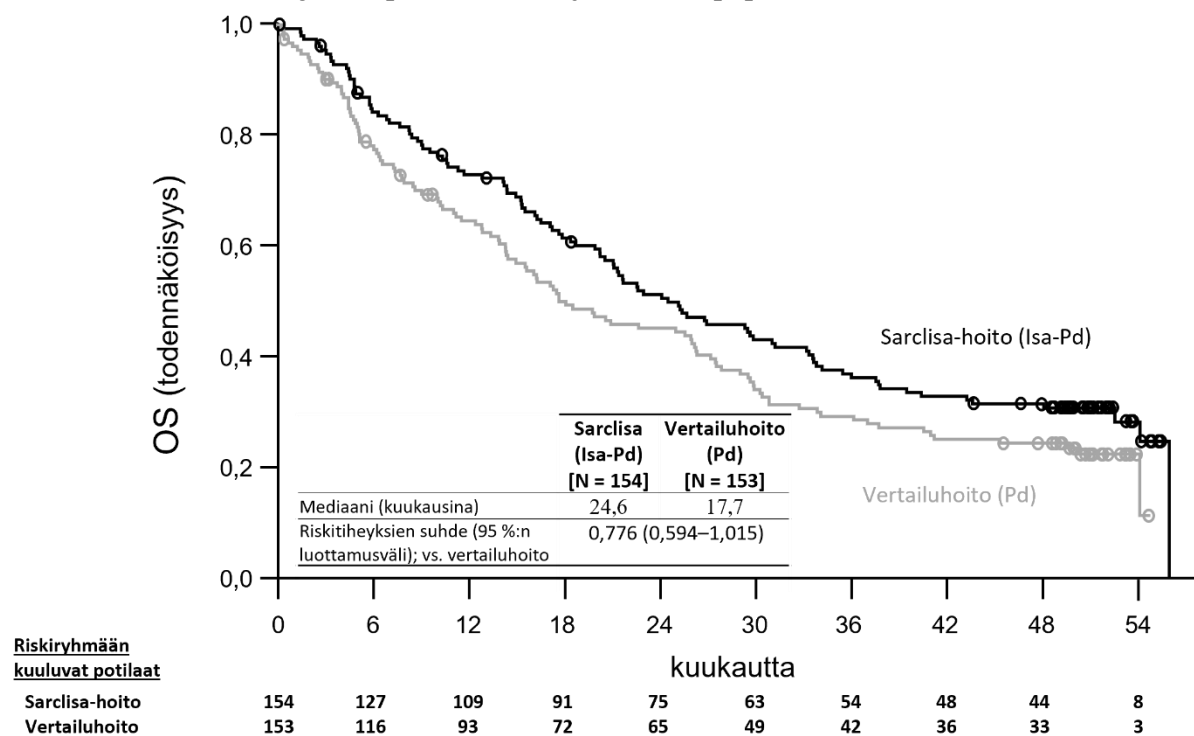
Ei ole saatavilla riittävästi tietoja, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä Isa-Pd-hoidon tehosta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet daratumumabia (yksi potilas isatuksimabihaarassa eikä yhtään potilasta vertailuhaarassa).

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

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



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



Tiedonkeruun päättymispäivä = 7.2.2023

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

IKEMA (EFC15246)

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

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

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat näiden kahden hoitoryhmän välillä kaiken kaikkiaan samankaltaiset. Potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 33–90), ja 8,9 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0 Isa-Kd-ryhmässä 53,1 %:lla ja Kd-ryhmässä 59,3 %:lla potilaista, se oli 1 Isa-Kd-ryhmässä 40,8 %:lla ja Kd-ryhmässä 36,6 %:lla potilaista, 2 Isa-Kd-ryhmässä 5,6 %:lla ja Kd-ryhmässä 4,1 %:lla potilaista ja 3 Isa-Kd-ryhmässä 0,6 %:lla ja Kd-ryhmässä 0 %:lla potilaista. Munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden osuus oli 24,0 % Isa-Kd-ryhmässä ja 14,6 % Kd-ryhmässä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa heistä 53,0 %:lla oli luokan I tauti, 31,1 %:lla luokan II tauti ja 15,2 %:lla luokan III tauti kansainvälisen luokitusjärjestelmän (ISS) mukaan. Revised-ISS-luokitusjärjestelmän (R-ISS) mukaan 25,8 %:lla potilaista oli luokan I tauti, 59,6 %:lla luokan II tauti ja 7,9 %:lla luokan III tauti heidän aloittaessaan tutkimuksessa. Yhteensä 24,2 %:lla potilaista oli tutkimuksessa aloittaessaan kromosomipoikkeavuus, johon liittyi suuri riski: 11,3 %:lla potilaista oli del(17p)-mutaatio, 13,9 %:lla potilaista t(4;14)-mutaatio ja 2,0 %:lla t(14;16)-mutaatio. Lisäksi 42,1 %:lla potilaista oli gain(1q21)-poikkeavuus.

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

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

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

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 14, ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 3 ja kokonaiselinajan Kaplan–Meier-käyrät kuvassa 4.

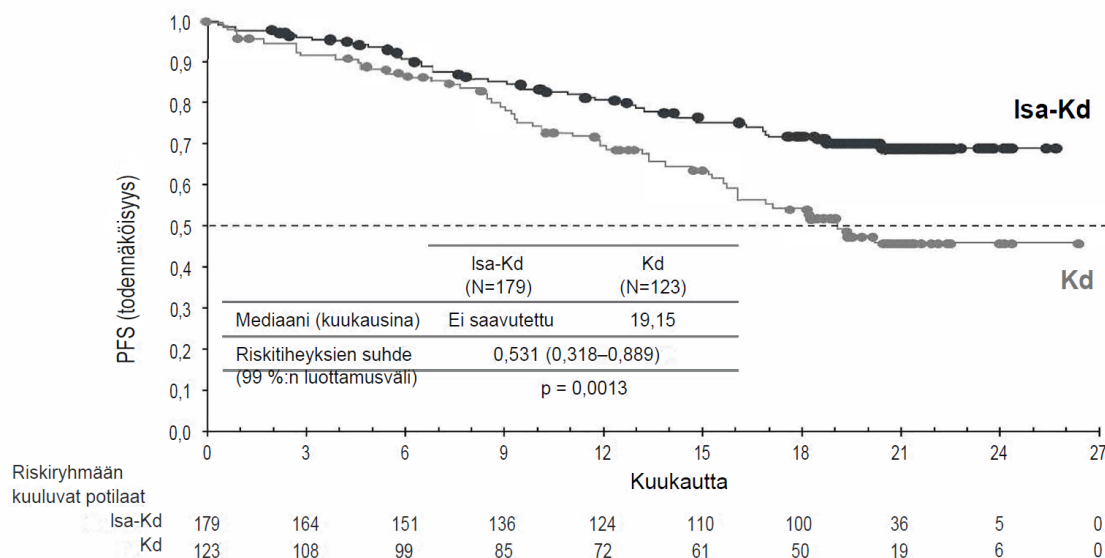
Päätetapahtuma	Sarclisa + karfiltsomibi + deksametasoni N = 179	Karfiltsomibi + deksametasoni N = 123
Etenemättömyysaika^a Mediaani (kuukausia) [95 %:n luottamusväli] Riskitiheyksien suhde (HR) ^b [99 %:n luottamusväli] p-arvo (ositettu log rank -testi) ^b	Ei saavutettu [ei saavutettu – ei saavutettu] 0,531 [0,318–0,889] 0,0013	19,15 [15,77 – ei saavutettu]
Kokonaisvasteisuus^c Vasteen saaneet (sCR + CR + VGPR + PR) [95 %:n luottamusväli] ^d p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^b CR VGPR 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 %
Vähintään VGPR (sCR + CR +VGPR) [95 %:n luottamusväli] ^d p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^{b e} CR^f [95 %:n luottamusväli] ^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]
Minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisten potilaiden osuus^g [95 %:n luottamusväli] ^d p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^{b e}	29,6 % [0,2303–0,3688] 0,0008	13,0 % [0,0762–0,2026]
Vasteen kesto^{h*} (vähintään PR) Mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli) ⁱ Riskitiheyksien suhde (HR) ^b [95 %:n luottamusväli]	Ei saavutettu [ei saavutettu – ei saavutettu] 0,425 [0,269–0,672]	Ei saavutettu [14,752 – ei saavutettu]

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

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

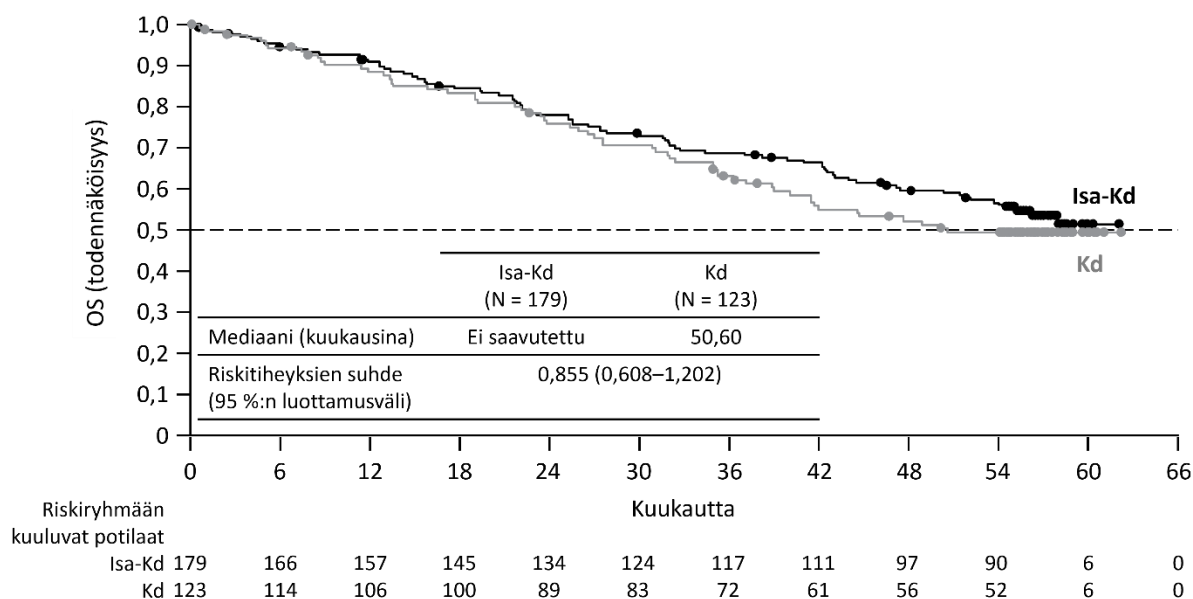
Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli 1,08 kuukautta Isa-Kd-ryhmässä ja 1,12 kuukautta Kd-ryhmässä. Mediaaniaika seuraavaan myeloomahoitoon oli 43,99 kuukautta Isa-Kd-ryhmässä ja 25,00 kuukautta Kd-ryhmässä (HR = 0,583; 95 %:n luottamusväli: 0,429–0,792).

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



Tiedonkeruun päättymispäivä = 7.2.2020.

Kuva 4: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-käyrät – ITT-populaatio – IKEMA



Tiedonkeruun päättymispäivä = 7.2.2023

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

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

Kun seurannan keston mediaani oli 56,61 kuukautta, kokonaiselinajan mediaania ei ollut saavutettu Isa-Kd-ryhmässä (95 %:n luottamusväli: 52,172 – ei saavutettu), ja Kd-ryhmässä se oli 50,60 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 38,932 – ei saavutettu) (HR = 0,855; 95 %:n luottamusväli: 0,608–1,202).

Äskettäin todettu multipple myelooma

IMROZ (EFC12522)

Bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa yhdistelmänä käytettävän Sarclisa-valmisteeseen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, kaksisihaarisessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa IMROZ (EFC12522) potilailla, joilla oli äskettäin todettu multipple myelooma ja joille kantasolusiirto ei soveltunut. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli äskettäin todettu multipple myelooma ja jotka olivat yli 80-vuotiaita tai joilla oli samanaikaisia sairauksia (esim. keuhko- tai sepelvaltimotauti), joiden vuoksi ei tutkijalääkärin lääketieteellisen arvioinnin perusteella voitu tehdä elinsiirtotoimenpiteitä.

Yhteensä 446 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan joko Sarclisa-valmistetta yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-VRd-hoito, 265 potilasta) tai bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia (VRd-hoito, 181 potilasta). Hoitoa annettiin molemmissa ryhmissä neljän 42 päivän hoitosyklin aikana induktiojakson ajan. Kun hoitosykli 4 oli päättynyt, potilaat aloittivat jatkuvan hoitojakson hoitosyklistä 5 alkaen. 28 päivän hoitosykliä jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Jatkuvan hoitojakson aikana Isa-VRd-ryhmän potilaat saivat Sarclisa-valmistetta yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-Rd-hoito) ja VRd-ryhmän potilaat saivat lenalidomidia ja deksametasonia (Rd-hoito).

Induktiojakson aikana (hoitosykli 1–4, 42 päivän pituiset hoitosykli) Sarclisa 10 mg/kg annettiin infuusiona laskimoon päivinä 1, 8, 15, 22 ja 29 ensimmäisen hoitosyklin ajan ja päivinä 1, 15 ja 29 hoitosyklien 2–4 ajan. Bortetsomibi annettiin ihon alle annoksella 1,3 mg/m² kunkin hoitosyklin päivinä 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32. Lenalidomidi annettiin suun kautta annoksella 25 mg/vrk kunkin hoitosyklin päivinä 1–14 ja 22–35. Deksametasoni 20 mg/vrk (laskimoon isatuksimabi-infusioiden antopäivinä ja suun kautta muina päivinä) annettiin kunkin hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 ja 33 ja vähintään 75-vuotiaille potilaille kunkin hoitosyklin päivinä 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 ja 32.

Jatkuvan hoitojakson aikana (hoitosyklistä 5 alkaen, 28 päivän pituiset hoitosykli) Sarclisa 10 mg/kg annettiin infuusiona laskimoon hoitosyklien 5–17 päivinä 1 ja 15 ja päivänä 1 alkaen hoitosyklistä 18. Lenalidomidi annettiin suun kautta annoksella 25 mg/vrk kunkin hoitosyklin päivinä 1–21. Deksametasoni 20 mg/vrk (laskimoon isatuksimabi-infusioiden antopäivinä ja suun kautta muina päivinä) annettiin kunkin hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat näiden kahden hoitoryhmän välillä kaiken kaikkiaan samankaltaiset. Potilaiden mediaani-ikä oli 72 vuotta (vaihteluväli 60–80), ja 26 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0 Isa-VRd-ryhmässä 46,4 %:lla ja VRd-ryhmässä 43,6 %:lla potilaista, 1 Isa-VRd-ryhmässä 42,3 %:lla ja VRd-ryhmässä 45,9 %:lla potilaista, 2 Isa-VRd-ryhmässä 10,9 %:lla ja VRd-ryhmässä 10,5 %:lla potilaista ja 3 Isa-VRd-ryhmässä 0,4 %:lla ja VRd-ryhmässä 0 %:lla potilaista. Munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden osuus oli 24,9 % Isa-VRd-ryhmässä ja 34,3 % VRd-ryhmässä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa heistä 24,9 %:lla oli luokan I tauti, 61,5 %:lla luokan II tauti ja 10,2 %:lla luokan III tauti R-ISS-luokitusjärjestelmän mukaan. Yhteensä 15,1 %:lla potilaista oli tutkimuksessa aloittaessaan kromosomipoikkeavuus, johon liittyi suuri riski: 5,7 %:lla potilaista oli del(17p)-mutaatio, 7,9 %:lla potilaista t(4;14)-mutaatio ja 1,9 %:lla t(14;16)-mutaatio. Lisäksi 35,8 %:lla potilaista oli 1q21+-poikkeavuus.

Hoidon keston mediaani oli Isa-VRd-ryhmässä 53,2 kuukautta ja VRd-ryhmässä 31,3 kuukautta.

IMROZ-tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS). Kun seuranta-ajan mediaani oli 59,73 kuukautta, etenemättömyysajan etukäteen suunnitellussa toisessa välianalyysissä Isa-VRd-ryhmän potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevä etenemättömyysajan piteneminen, mikä merkitsi sairauden etenemisen tai kuoleman riskin pienenemistä 40,4 %:lla verrattuna VRd-ryhmän potilaisiin.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 15, ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 5:

Taulukko 15*: Sarclisa-valmisteen teho yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa verrattuna bortetsomibiin, lenalidomidiin ja deksametasoniin äskettäin

todetun multippelin myelooman hoidossa potilailla, jotka eivät soveltuneet siirteen saamiseen (lähtöryhmien mukainen analyysi)

Päätetapahtuma	Sarclisa + bortetsoomibi + lenalidomidi + deksametasoni N = 265	Bortetsoomibi + lenalidomidi + deksametasoni N = 181
Etenemättömyysaika^a Mediaani (kuukausia) [95 %:n luottamusväli] Riskitiheyksien suhde (HR) ^b [98,5 %:n luottamusväli] p-arvo (ositettu log rank -testi) ^b	Ei saavutettu [ei saavutettu – ei saavutettu] 0,596 [0,406–0,876] 0,0009	54,34 [45,21 – ei saavutettu]
Vähintään CR (sCR ja CR) [95 %:n luottamusväli] ^c p-arvo (ositettu log rank -testi) ^b	74,7 % [0,6904–0,7984] 0,0160	64,1 % [0,5664–0,7107]
Negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin suhteen^d ja CR [95 %:n luottamusväli] ^c p-arvo (ositettu Cochran–Mantel–Haenszel) ^b	55,5 % [0,4927–0,6155] 0,0026	40,9 % [0,3365–0,4842]
Kokonaisvasteisuus^e Vasteen saaneet (sCR + CR + VGPR + PR) [95 %:n luottamusväli] ^c	91,3 % [0,8726–0,9442]	92,3 % [0,8736–0,9571]
Täydellinen vaste lisäehdoin (Stringent Complete Response, sCR) Täydellinen vaste (Complete Response, CR) Erittäin hyvä ositteinen vaste (Very Good Partial Response, VGPR) Osittainen vaste (Partial Response, PR)	10,9 % 63,8 % 14,3 % 2,3 %	5,5 % 58,6 % 18,8 % 9,4 %

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

^b Ositettu iän (< 70 vuotta vs. ≥ 70 vuotta) ja R-ISS-luokan (I tai II vs. III tai ei luokiteltu) mukaan interaktiivisen teknologian avulla saatujen vastausten perusteella.

^c Arvioitu Clopper–Pearsonin menetelmällä.

^d Perustuu herkkyystasoon 10^{-5} NGS-menetelmän mukaan ITT-populaatiossa.

^e IRC arvioi sCR:n, CR:n, VGPR:n ja PR:n käyttämällä IMWG-vastekriteerejä. Tulokset on tulkittava deskriptiivisesti.

* Tiedonkeruun päättymispäivä 26.9.2023. Seuranta-ajan mediaani = 59,73 kuukautta.

Etenemättömyysajan piteneminen vahvistettiin herkkyyksianalyyysien avulla. Etenemättömyysajan todettiin pidentyneen useimmissa alaryhmissä, myös potilailla, joilla oli 1q21+-kromosomipoikkeavuus (HR = 0,407; 95 %:n luottamusväli: 0,253–0,653), ≥ 70 -vuotiailla potilailla (HR = 0,671; 95 %:n luottamusväli: 0,463–0,972), potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD-kaavalla laskettuna) oli < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,63; 95 %:n luottamusväli: 0,371–1,068), sekä potilailla, joilla ECOG-suorituskykypistemäärä oli > 1 (HR = 0,606; 95 %:n luottamusväli: 0,246–1,493).

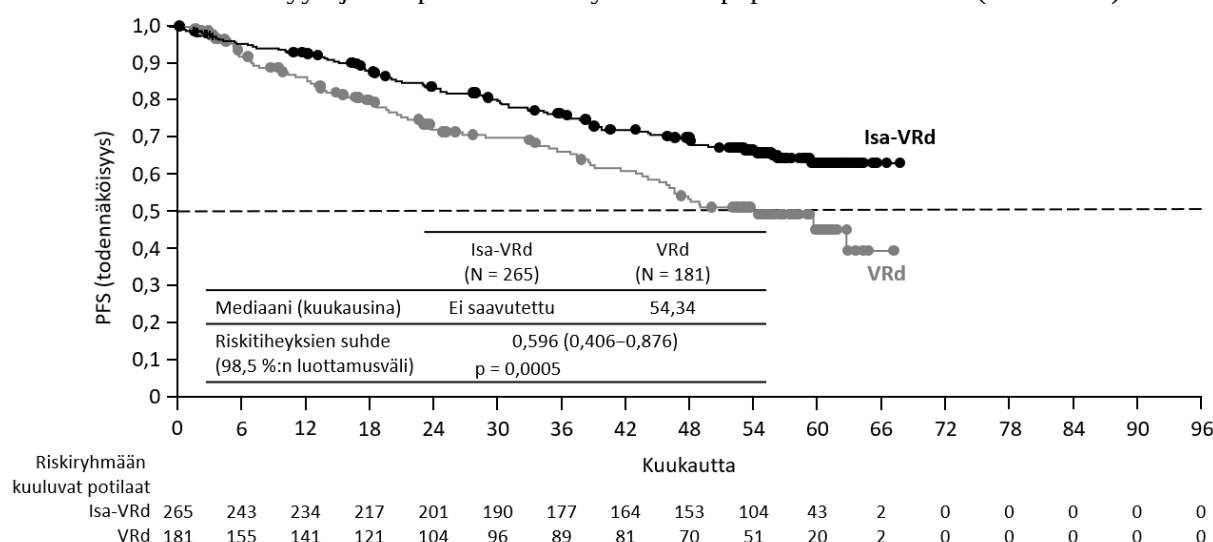
NGS-menetelmällä määritetty negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin suhteen (herkkyyskynnys 10^{-5}) saavutettiin 58,1 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista, ja mediaaniaika ensimmäisen tällaisen NGS-menetelmällä määritetyn negatiivisuuden saavuttamiseen oli 196,5 päivää (vaihteluväli: 87 – 1 834). VRd-ryhmässä NGS-menetelmällä määritetty negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin

suhteen (herkkyyskynnys 10^{-5}) saavutettiin 43,6 %:lla potilaista, joilla mediaaniaika ensimmäisen tällaisen NGS-menetelmällä määritetyn negatiivisuuden saavuttamiseen oli 197,0 päivää (vaihteluväli: 107 – 1 512).

Pitkäkestoinen, vähintään 12 kuukautta jatkunut NGS-menetelmällä määritetty negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin suhteen havaittiin 46,8 %:lla Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 24,3 %:lla VRd-ryhmän potilaista.

Etenemiseen kuluneen ajan mediaania ei saavutettu Isa-VRd-ryhmässä, ja VRd-ryhmässä se oli 59,70 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 48,164 – ei saavutettu) (HR = 0,414; 95 %:n luottamusväli: 0,286–0,598). Vasteen keston mediaania ei saavutettu Isa-VRd-ryhmässä, ja VRd-ryhmässä se oli 58,25 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 44,583 – ei saavutettu). Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen oli 1,51 kuukautta Isa-VRd-ryhmässä ja 1,48 kuukautta VRd-ryhmässä. Isa-VRd-ryhmässä tutkimushoidon lopetti 52,1 % potilaista; 14,3 % lopetti hoidon taudin etenemisen vuoksi. VRd-ryhmässä tutkimushoidon lopetti 75,7 % potilaista; 37 % lopetti hoidon taudin etenemisen vuoksi. Seuraavaan myeloomahoitoon kuluneen ajan mediaania ei saavutettu Isa-VRd-ryhmässä, ja VRd-ryhmässä se oli 63,57 kuukautta (HR = 0,376; 95 %:n luottamusväli: 0,265–0,534). Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Kokonaiselinaikatietoja koskevan deskriptiivisen analyysin perusteella 26 % Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 32,6 % VRd-ryhmän potilaista oli kuollut (HR = 0,776; 99,97 %:n luottamusväli: 0,407–1,48).

Kuva 5 – Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät – ITT-populaatio – IMROZ (IRC arvioi)



Tiedonkeruun päättymispäivä = 26.9.2023.

GMMG-HD7 (IIT 15403)

Bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa yhdistelmänä käytettävän Sarclisa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin prospektiivisessa, satunnaistetussa, avoimessa, kaksihaarisessa vaiheen III tutkimuksessa GMMG-HD7, jonka toteutti German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) potilailla, joilla oli äskettäin todettu multipple myelooma ja joille kantasolusiirto soveltui. Arvio kantasolusiirron soveltumisesta potilaalle perustui pääasiassa potilaan ikään (≤ 70 vuotta) tai samanaikaisiin sairauksiin, jotka olisivat voineet estää potilasta saamasta suuriannoksia hoitoja yhdessä autologisen siirron kanssa. Tutkimus toteutettiin kahdessa osassa: osa 1 käsittää induktio- ja intensiivihoidot, ja osa 2 on ylläpitohoito (meneillään oleva vaihe). Osa 1 tulokset on kuvattu.

Yhteensä 662 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Sarclisa-valmistetta yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (Isa-VRd-hoito, 331 potilasta) tai bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia (VRd-hoito, 331 potilasta). Hoitoa annettiin molemmissa ryhmissä kolmen 42 päivän hoitosyklin (hoitosykli 1–3) aikana induktiohoidon ajan. Hoitosyklin 3 jälkeen potilaille annettiin tavanomaista intensiivihoidoa, autologinen kantasolusiirto mukaan lukien. Autologinen kantasolusiirto toistettiin 2–3 kuukauden kuluttua ensimmäisestä autologisesta kantasolusiirrosta, jos potilaalla ei ollut saavutettu täydellistä vastetta tai potilas kuului

suuren riskin ryhmään. Osassa 2, ennen ylläpitohoidon aloittamista, potilaat satunnaistettiin uudelleen suhteessa 1:1 saamaan joko Sarclisa-valmistetta yhdistelmänä lenalidomidin kanssa tai pelkkää lenalidomidia. Ylläpitohoitoa annetaan 28 päivän hoitosykkeissä enintään 3 vuoden ajan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, sen mukaan, kumpi näistä toteutuu ensin. Potilaat saivat molemmissa hoitohaaroissa deksametasonia vain ensimmäisen ylläpitohoitosyklin ajan.

Induktiojakson aikana Sarclisa 10 mg/kg annettiin infuusiona laskimoon hoitosyklin 1 päivinä 1, 8, 15, 22 ja 29 ja hoitosyklien 2–3 päivinä 1, 15 ja 29. Bortetsomibi annettiin ihon alle annoksella 1,3 mg/m² kunkin hoitosyklin päivinä 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ja 32. Lenalidomidi annettiin suun kautta annoksella 25 mg/vrk kunkin hoitosyklin päivinä 1–14 ja 22–35. Deksametasoni 20 mg/vrk (laskimoon Sarclisa-infusioiden antopäivinä ja suun kautta muina päivinä) annettiin kunkin hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 ja 33.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat näiden kahden hoitoryhmän (Isa-VRd ja VRd) välillä kaiken kaikkiaan samankaltaiset. Potilaiden mediaani-ikä oli 59,5 vuotta (vaihteluväli 26–70), ja 23,9 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita. Munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden osuus oli 19,7 % Isa-VRd-ryhmässä ja 17,7 % VRd-ryhmässä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa heistä 41,4 %:lla oli luokan I tauti, 36,9 %:lla luokan II tauti ja 21,8 %:lla luokan III tauti kansainvälisen luokitusjärjestelmän (ISS) mukaan. Revised-ISS-luokitusjärjestelmän (R-ISS) mukaan 26,6 %:lla oli luokan I tauti, 61 %:lla luokan II tauti ja 8 %:lla luokan III tauti heidän aloittaessaan tutkimuksessa. Yhteensä 18,7 %:lla potilaista oli tutkimuksessa aloittaessaan kromosomipoikkeavuus, johon liittyi suuri riski: 8,9 %:lla potilaista oli del(17p)-mutaatio, 10,1 %:lla t(4;14)-mutaatio ja 2,6 %:lla t(14;16)-mutaatio. Lisäksi 32,9 %:lla potilaista oli 1q21+-poikkeavuus.

Induktiohoidon keston mediaani oli Isa-VRd- ja VRd-ryhmissä 18 viikkoa. Osan 1 (induktio- ja intensiivihoidot) keston mediaani oli Isa-VRd-ryhmässä 45,4 viikkoa ja VRd-ryhmässä 45,1 viikkoa.

Minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisten potilaiden osuus induktiohoidon jälkeen, GMMG-HD7-tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma, oli 50,5 % (95 %:n luottamusväli: 44,9–56 %) Isa-VRd-haarassa ja 35,6 % (95 %:n luottamusväli: 30,5–41,4 %) VRd-haarassa (kerroinsuhde 1,838, 95 %:n luottamusväli: 1,346–2,511, p-arvo 0,0001). Tulokset (NGF-menetelmä, herkkyystaso 10⁻⁵) osoittivat minimaalisen jäännöstaudin suhteen negatiivisten potilaiden osuuden suurentuneen; induktiohoidon jälkeen tämä osuus oli Isa-VRd-haarassa 14,8 % suurempi kuin VRd-haarassa.

Kun seuranta-ajan mediaani oli 49,31 kuukautta, etenemättömyysajan analyysissä ensimmäisestä satunnaistamisesta lähtien todettiin tilastollisesti merkitsevä paranema; Isa-VRd-hoitoa saaneilla potilailla sairauden etenemisen tai kuoleman riski pieneni 35,7 % verrattuna VRd-hoitoa saaneisiin potilaisiin induktiohoidon aikana, kun sen jälkeen tehtiin autologinen kantasolusiirto ja annettiin lenalidomidiylläpitohoitoa (HR = 0,643; 95 %:n luottamusväli: 0,456–0,907).

Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 16, ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvassa 6.

Taulukko 16: Sarclisa-valmisteen teho yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa verrattuna bortetsomibiin, lenalidomidiin ja deksametasoniin äskettäin

**todetun multipplein myelooman hoidossa potilailla, jotka soveltuivat siirteen saamiseen
(lähtöryhmien mukainen analyysi)**

Päätetapahtuma	Sarclisa + bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (N = 331)	Bortetsomibi + lenalidomidi + deksametasoni (N = 331)
Etenemättömyysaika 1. satunnaistamisesta lähtien, satunnaistamisen jälkeen lenalidomidiylläpitohoito Mediaani (kuukausia)	Ei saavutettu	Ei saavutettu
[95 %:n luottamusväli]	[Ei saavutettu – ei saavutettu]	[51,351 – ei saavutettu]
Riskitiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli]	0,643 [0,456–0,907]	
p-arvo ^a (ositettu log rank -testi) ^b	0,0111	

^a Kaksitahoinen merkitsevyystaso on 0,028.

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

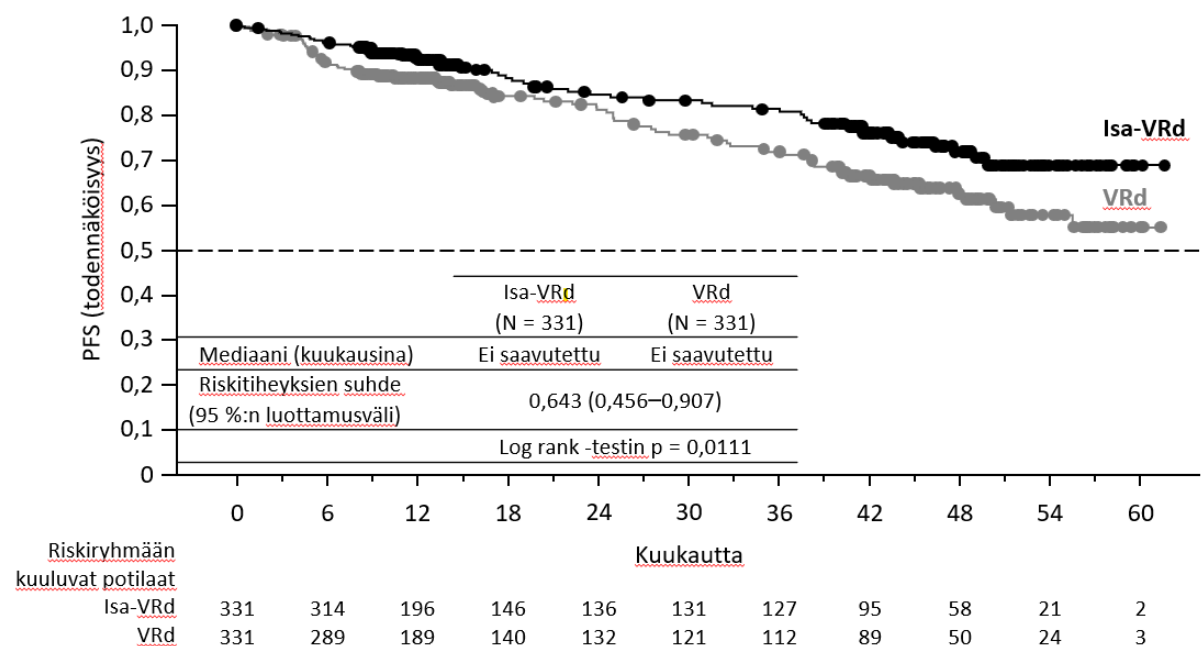
Induktiojakson päättyessä täydellisten vasteiden osuus oli Isa-VRd-ryhmässä 24,8 % (95 %:n luottamusväli: 20,2–29,8 %) ja VRd-ryhmässä 22,1 % (95 %:n luottamusväli: 17,7–26,9 %). Intensiivijakson päättyessä täydellisten vasteiden osuus oli Isa-VRd-ryhmässä 46,5 % (95 %:n luottamusväli: 41,1–52,1 %) ja VRd-ryhmässä 37,2 % (95 %:n luottamusväli: 31,9–42,6 %).

Isa-VRd-ryhmän potilaista 18,7 %:lla oli saavutettu sekä NGF-menetelmällä määritetty negatiivinen tulos minimaalisen jäännöstaadin suhteen (herkkyyskynnys 10^{-5}) että täydellinen vaste induktiojakson päättyessä. VRd-ryhmässä vastaava osuus oli 14,5 %. Isa-VRd-ryhmän potilaista 40,5 %:lla oli saavutettu sekä NGF-menetelmällä määritetty negatiivinen tulos minimaalisen jäännöstaadin suhteen (herkkyyskynnys 10^{-5}) että täydellinen vaste intensiivijakson päättyessä. VRd-ryhmässä vastaava osuus oli 26,6 %.

Induktiojakson aikana 5,4 % Isa-VRd-ryhmän potilaista ja 10,6 % VRd-ryhmän potilaista lopetti tutkimushoidon.

14,8 % Isa-VRd-haaran potilaista ja 12,7 % VRd-haaran potilaista oli kuollut, kun seuranta-ajan mediaani oli 49,31 kuukautta.

Kuva 6 – Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät – ITT-populaatio – GMMG-HD7



Tiedonkeruun päättymispäivä = 31.1.2024

Pediatriset potilaat

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

67 pediatria potilasta osallistui yksihaaraiseen vaiheen 2 tutkimukseen, joka toteutettiin kolmessa eri tautikohortissa. Tehon suhteen voitiin arvioida 59 potilasta. Näillä potilailla oli relapsoitunut tai refraktorinen T-solujen akuutti lymfoblastileukemia (T-ALL, 11 potilasta), B-solujen akuutti lymfoblastileukemia (B-ALL, 25 potilasta) tai akuutti myeloinen leukemia (AML, 23 potilasta). Potilailla, joilla oli T- tai B-solujen akuutti lymfoblastileukemia, hoito koostui yhdestä induktiohoitojaksosta ja yhdestä konsolidaatiohoitojaksosta. Akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla hoito koostui enintään kahdesta induktiohoitojaksosta. Potilaiden mediaani-ikä oli 8 vuotta (vaihteluväli 17 kuukautta – 17 vuotta). Potilaat saivat Sarclisa-hoitoa yhdistelmänä tavanomaisten solunsalpaajahoitojen (esim. antimetaboliittien, antrasykliinien ja alkyloivien lääkeaineiden) kanssa. Välianalyysin kohdalla täydellisten vasteiden osuus (ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma; määritelmänä täydellinen vaste [CR] tai täydellinen vaste ja epätäydellinen perifeerinen toipuminen [CRi]) ei yltänyt ennalta määritellyyn tilastolliseen kynnysarvoon kolmessa kohortissa; 52,0 % B-ALL-potilaista, 45,5 % T-ALL-potilaista ja 60,9 % AML-potilaista saavutti täydellisen vasteen (CR + CRi). Tutkimus keskeytettiin ennalta määritellyn välianalyysin jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Isatuksimabialtistus (pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala annosvälillä, AUC) suurenee enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annos on 1–20 mg/kg kahden

viikon välein, kun taas suhteessa annokseen ei havaita poikkeamaa, kun annos on 5–20 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen kahden viikon välein. Tämä johtuu ei-lineaarisen kohdevälitteisen puhdistuman suuresta vaikutuksesta kokonaispuhdistumaan alle 5 mg/kg:n annoksilla, kun taas suurilla annoksilla tämä vaikutus muuttuu merkityksettömäksi. Kun isatuksimabia annettiin annoksena 10 mg/kg kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen kahden viikon välein, mediaaniaika vakaan tilan saavuttamiseen oli 18 viikkoa ja kumulaatio oli 3,1-kertainen.

Kliinisessä ICARIA-MM-tutkimuksessa, jossa relapsoitunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat isatuksimabia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa, vakaan tilan keskimääräinen (variaatiokerroin prosentteina) ennustettu huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 351 µg/ml (36,0 %) ja AUC 72 600 µg·h/ml (51,7 %). Vaikka isatuksimabi-infusion antamistapa vaihdettiin painon mukaan määritetyn tilavuuden antamiseen perustuvasta menetelmästä vakioituun tilavuuteen perustuvaan infuusiomenetelmään johtaen muutoksiin t_{max} -arvoissa, muutoksen vaikutus farmakokineettiseen altistukseen oli vähäinen: todettiin samansuuruiset simuloidut C_{max} -arvot vakaassa tilassa (283 µg/ml vs. 284 µg/ml) ja C_{trough} -arvot 4 viikon kohdalla (119 µg/ml vs. 119 µg/ml) keskipainoisilla (76 kg) potilailla. C_{max} - ja C_{trough} -arvot olivat vertailukelpoiset myös muissa painoryhmissä.

Kliinisessä IKEMA-tutkimuksessa, jossa relapsoitunutta ja/tai refraktorista multippelia myeloomaa sairastavat potilaat saivat isatuksimabia yhdistelmänä karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa, vakaan tilan keskimääräinen (variaatiokerroin prosentteina) ennustettu huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 637 µg/ml (30,9 %) ja AUC 152 000 µg·h/ml (37,8 %).

Kun isatuksimabia annettiin yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa suositellulla annoksella ja ohjelmalla, isatuksimabin vakaan tilan keskimääräinen (variaatiokerroin prosentteina) ennustettu C_{max} oli 604 µg/ml (21,9 %) ja AUC 155 000 µg·h/ml (23,9 %). Äskettäin todettua multippelia myeloomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa lääkevasta-ainepositiivisilla potilailla havaittiin trendinomaisesti pienempiä altistuksia; kumulatiiviset AUC-arvot pienenevät ensimmäisten 4 tai 6 hoitoviikon aikana (hoitosykli 1) lääkevasta-ainepositiivilla potilailla 23–29 % verrattuna lääkevasta-ainenegatiivisiin potilaisiin. Lääkevasta-ainevaste oli tilapäinen ja sen ilmaantumisajankohta oli ensisijaisesti isatuksimabihoidon alussa, joten vakaan tilan altistus pysyi kuitenkin samankaltaisena lääkevasta-ainepositiivisilla ja lääkevasta-ainenegatiivisilla potilailla.

Isatuksimabin ja pomalidomidin tai isatuksimabin ja karfiltsomibin tai isatuksimabin, bortetsomibin ja lenalidomidin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut niiden farmakokineetiikkaan.

Jakautuminen

Isatuksimabin arvioitu kokonaisjakautumistilavuus on 8,75 l.

Metabolia

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Ikä

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

Sukupuoli

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

Rotu

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

Paino

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Isatuksimabia koskevia virallisia tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. 476 potilaalla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä oli mukana 192 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja < 90 ml/min/1,73 m²), 163 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ja < 60 ml/min/1,73 m²), ja 12 potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Analyysit viittasivat siihen, että lievällä, kohtalaisella tai vaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia isatuksimabin farmakokinetiikkaan normaaliin munuaisten toimintaan verrattuna. Farmakokineettinen analyysi 22:sta loppuvaiheen munuaissairautta sairastavasta potilaasta sisältäen dialyysihoidossa olevia potilaita (eGRF < 15 ml/min/1,73 m²) ei osoittanut loppuvaiheen munuaissairaudella olevan merkitsevää vaikutusta isatuksimabin farmakokinetiikkaan verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali, lievä tai kohtalainen.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla (17 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä) kolmessa tutkitussa kohortissa C_{max}-keskiarvo oli isatuksimabin ensimmäisen annon jälkeen 322–433 µg/ml ja AUC_{1week}-keskiarvo 28 592 – 31 703 µg.h/ml. Kun isatuksimabia annettiin toistuvasti 3 viikon aikana, kumulatiivinen AUC-keskiarvo oli 130 862 – 148 397 µg.h/ml. Akuuttia myelooista leukemiaa ja akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla ilmoitetut farmakokinetiikkaa koskevat tiedot

vastasivat samaa isatuksimabiannosta saaneiden, akuuttia lymfaattista leukemiaa ja multippelia myeloomaa sairastavien aikuisten potilaiden tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Histidiini
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen

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

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

Infuusiopussissa oleva valmiste ei ole herkkä valolle.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ml konsentraattia, joka sisältää 100 mg isatuksimabia 6 ml:n injektiopullossa, joka on tyyppin I väritöntä kirkasta lasia ja suljettu ETFE-kopolymeerillä (eteenin ja tetrafluorieteenin kopolymeerillä) pinnoitetulla bromibutyylitulpalla. Injektiopulloissa on alumiininen suljin, jossa on harmaa

repäisykorkki. Täyttötilavuus (5,4 ml) on määritetty niin, että injektiopullosta pystyy ottamaan 5 ml. Pakkaukset sisältävät yhden kerta-antoon tarkoitetun injektiopullon tai kolme injektiopulloa.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelut ennen laskimoon antoa

Infuusioliuos täytyy valmistaa aseptisissa olosuhteissa.

- Sarclisa-konsentraattiannos (mg) lasketaan potilaan painon mukaan (potilas punnitaan aina ennen hoitosykliä ja annettava annos säädetään painon mukaan, ks. kohta 4.2). Potilaan tarvitseman annoksen aikaansaamiseksi saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo.
- Sarclisa-konsentraattia sisältävistä injektiopulloista on ennen laimentamista tarkistettava silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Älä ravista injektiopulloja.
- 250 ml:n pussista, joka sisältää laimenninta, natriumkloridi-injektiooliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuosta (5 %), on poistettava tarvittavaa Sarclisa-konsentraattimäärää vastaava määrä laimenninta.
- Sarclisa-injektiopullosta otetaan oikea määrä Sarclisa-konsentraattia, joka laimennetaan 250 ml:n infuusiopussissa natriumkloridi-injektiooliuksella 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuksella (5 %).
- Infuusiopussin täytyy olla valmistettu polyolefiineista (PO), polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP), polyvinyylikloridista (PVC), johon on lisätty di-(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP), tai etyylinvinyyliasetaatista (EVA).
- Pussia käännettäessä varovasti, jotta saadaan tasalaatuinen laimennettu liuos. Älä ravista.

Anto

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. toukokuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. helmikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Sanofi Winthrop Industrie (SWI),
9, quai Jules Guesde, BP35,
94403 Vitry-sur-Seine cedex, Ranska

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

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

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

Koulutusohjelman tarkoituksena on

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

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

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

1. TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE JA VERIKESKUKSILLE TARKOITETTU KOULUTUSMATERIAALI

Terveydenhuollon ammattilaisille ja verikeskuksille tarkoitettu koulutusmateriaali sisältää:

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

1.1 Terveydenhuollon ammattilaisille ja verikeskuksille tarkoitettu esite

Terveydenhuollon ammattilaisille ja verikeskuksille tarkoitettu esite sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

Oleelliset tiedot turvallisuuteen liittyvästä huolenaiheesta "Häiriövaikutukset veriryhmämäärityksessä (muut kuin ABO- ja Rh-veriryhmien punasoluantigeenit) (positiivinen tulos epäsuorassa Coombsin kokeessa)":

- Punasoluihin sitoutunut isatuksimabi saattaa estää punasoluvasta-aineiden toteamisen potilaan plasmasta muille punasoluantigeeneille kuin ABO- ja Rh-veriryhmien punasoluantigeeneille.
- Isatuksimabi ei vaikuta potilaan ABO- ja Rh-veriryhmien määrittämiseen.

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

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

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

1.2 Potilaskortti

Potilaskortti sisältää lyhyesti ja ytimekkäästi seuraavat ”Häiriövaikutukset veriryhmämäärityksessä (muut kuin ABO- ja Rh-veriryhmien punasoluantigeenit) (positiivinen tulos epäsuorassa Coombsin kokeessa)” -riskiä koskevat tiedot sekä potilaalle että potilaan kanssa keskusteleville terveydenhuollon ammattilaisille:

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
isatuksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
isatuksimabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA; TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml = 100 mg
25 ml = 500 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sarclisa 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten isatuksimabi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Sarclisa on ja mihin sitä käytetään

Mitä Sarclisa on

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

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

Mihin Sarclisa-valmistetta käytetään

Sarclisa-valmistetta käytetään multippelin myelooman hoitoon.

Valmistetta käytetään yhdessä seuraavien kahden muun lääkkeen kanssa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet multippelin myelooman hoitoa:

- pomalidomidi ja deksametasoni tai
- karfiltsomibi ja deksametasoni.

Valmistetta käytetään yhdessä seuraavien kolmen muun lääkkeen kanssa potilailla, joilla on äskettäin todettu multippeli myelooma:

- bortetsomibi, lenalidomidi ja deksametasoni.

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

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

Sinulle ei saa antaa Sarclisa-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

Infuusioreaktiot

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

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

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

Kuume ja valkosolujen niukkuus

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

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

Sydänvaivat

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

Uusien syöpien riski

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Verensiirto

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

Kerro verinäytteen ottavalle henkilölle, että saat Sarclisa-hoitoa, koska se voi vaikuttaa tämän verikokeen tuloksiin ainakin 6 kuukauden ajan viimeisen saamasi Sarclisa-annoksen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Sarclisa-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska Sarclisa-valmisteen tehoa ei ole varmistettu lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Sarclisa

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

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

Sarclisa-valmistetta käytetään yhdessä kahden tai kolmen muun lääkkeen kanssa multipppelin myelooman hoitoon:

- pomalidomidin ja deksametasonin kanssa tai
- karfiltsomibin ja deksametasonin kanssa tai
- bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa.

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

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

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

Ehkäisy

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Sarclisa sisältää polysorbaatti 80:a

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:a per millilitra isatuksimabi-infuusiokonsentraattia liuosta varten, mikä vastaa 0,1 mg:aa/kg.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on tiedossa olevia allergioita.

3. Miten Sarclisa-valmistetta annetaan

Miten paljon Sarclisa-valmistetta annetaan

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

Miten Sarclisa annetaan

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

Miten usein Sarclisa-valmistetta annetaan

Kun Sarclisa-valmistetta käytetään yhdessä kahden muun lääkkeen eli joko pomalidomidin ja deksametasonin tai karfilsomibin ja deksametasonin kanssa, hoitosykliä ovat 28 päivän (4 viikon) pituisia.

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

Kun Sarclisa-valmistetta käytetään yhdessä kolmen muun lääkkeen eli bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa:

- Potilaat, joille autologinen luuytimensiirto (omien kantasolujen siirto) ei sovellu:

Hoitosykliä 1–4 ovat 42 päivän (6 viikon) pituisia ja hoitosykliä 5 alkaen hoitosykliä ovat 28 päivän (4 viikon) pituisia.

- Hoitosykliä 1: Sarclisa annetaan päivinä 1, 8, 15, 22 ja 29
- Hoitosykliä 2–4: Sarclisa annetaan kahden viikon välein – päivinä 1, 15 ja 29.
- Hoitosykliä 5–17: Sarclisa annetaan kahden viikon välein – päivinä 1 ja 15.
- Hoitosykliä 18 alkaen: Sarclisa annetaan neljän viikon välein – päivinä 1.

- Potilaat, joilla autologinen luuytimensiirto (omien kantasolujen siirto) soveltuu:

Hoitosykliä 1–3 ovat 42 päivän (6 viikon) pituisia.

- Hoitosykliä 1: Sarclisa annetaan päivinä 1, 8, 15, 22 ja 29.
- Hoitosykliä 2–3: Sarclisa annetaan kahden viikon välein – päivinä 1, 15 ja 29.

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

Ennen Sarclisa-valmistetta annettavat lääkkeet

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

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

Jos sinulta jää Sarclisa-annos väliin

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

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, miten hoitoasi jatketaan.

Jos saat enemmän Sarclisa-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos lopetat Sarclisa-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Infuusioreaktion vaikea-asteisia oireita ovat:

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

Yleisimpiä infuusioreaktion oireita ovat:

- hengenahdistuksen tunne
- yskä
- vilunväristykset
- pahoinvointi.

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

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

Muut haittavaikutukset

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

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- infektioiden torjunnassa tärkeiden tiettyjen valkosolujen (neutrofiilien) pienentynyt määrä
- verihiutaleiden pienentynyt määrä (trombosytopenia) – kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee epätavallisia mustelmia tai epätavallista verenvuotoa
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- hengitystieinfektio (esimerkiksi nenässä, sivuonteloissa tai nielussa)
- ripuli
- keuhkoputkentulehdus
- hengenahdistuksen tunne
- pahoinvointi
- oksentelu
- kohonnut verenpaine
- yskä

- väsymys (uupumus)
- ruokahalun heikentyminen
- COVID-19-tauti (koronavirustauti)
- silmän samentuminen (kaihi).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- sydänvaivat, jotka voivat ilmetä hengitysvaikeuksina, yskänä tai alaraajan turvotuksena, kun Sarclisa-valmistetta annetaan yhdessä karfilsomibin ja deksametasonin kanssa
- kuume, johon liittyy tiettyjen valkosolujen vaikea-asteinen väheneminen (kuumeinen neutropenia) (ks. lisätietoja kohdasta 2, ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Sarclisa-valmistetta”)
- punasolujen pienentynyt määrä (anemia)
- laihtuminen
- epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä)
- vyöruusu
- infektioiden torjunnassa tärkeiden tiettyjen valkosolujen (lymfosyyttien) pienentynyt määrä.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Sarclisa-valmisteen säilyttäminen

Sarclisa säilytetään sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sarclisa sisältää

- Sarclisa-valmisteen vaikuttava aine on isatuksimabi.
- Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg isatuksimabia.
- Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää joko 100 mg isatuksimabia 5 ml:ssa konsentraattia tai 500 mg isatuksimabia 25 ml:ssa konsentraattia.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat sakkaroosi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Sarclisa on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Se on väritön tai kellertävä neste, jossa ei käytännössä ole lainkaan näkyviä hiukkasia.

Pakkauskoot:

100 mg isatuksimabia 5 ml:ssa konsentraattia (100 mg/5 ml): Yksi pakkaus sisältää 1 tai 3 injektiopulloa.

500 mg isatuksimabia 25 ml:ssa konsentraattia (500 mg/25 ml): Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

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

Sarclisa-valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

- Laske Sarclisa-konsentraatin tarvittava annos (mg) ja määritä potilaan painon mukaan injektiopullojen määrä, joka tarvitaan, jotta saadaan annos 10 mg/kg. Injektiopulloja saatetaan tarvita useampia kuin yksi.
- Tarkista Sarclisa-konsentraatista silmämääräisesti ennen laimentamista, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Poista 250 ml:n pussista, joka sisältää laimenninta, natriumkloridi-injektioliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai glukosiliuosta (5 %), tarvittavaa Sarclisa-konsentraattimäärää vastaava määrä laimenninta.

- Ota Sarclisa-injektiopullosta oikea määrä Sarclisa-konsentraattia ja laimenna se 250 ml:n infuusiopussissa natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosiliuoksella (5 %).
- Infuusiopussin täytyy olla valmistettu polyolefiineista (PO), polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP), polyvinyylikloridista (PVC), johon on lisätty di-(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP), tai etyylivinyylisetaatista (EVA).
- Käänteile pussia varovasti tasalaatuisen laimennetun liuoksen aikaansaamiseksi. Älä ravista.
- Anna infuusioliuos laskimoon käyttämällä laskimoinfuusioletkuja (PE, PVC DEHP:n kanssa tai ilman sitä, polybutadieeni (PBD) tai polyuretaani (PU), joissa on 0,22 mikronin in-line-suodatin (polyeetterisulfoni (PES), polysulfoni tai nailon).
- Anna infuusioliuos aikana, joka määräytyy infuusionopeuden mukaan (ks. EU-valmisteyhteenvetö kohta 4.2, ”Annostus ja antotapa”).
- Käytä valmistettu Sarclisa-infuusioliuos välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Käyttökuntoon saatettua infuusiopussia ei tarvitse suojata valolta tavanomaisessa keinovaloympäristössä.
- Älä anna Sarclisa-liuosta infuusiona samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa käyttämällä samaa laskimoyhteyttä.
- Hävitä käyttämätön liuos. Kaikki laimentamiseen ja antoon käytetty materiaali on hävitettävä tavanomaisten toimintaohjeiden mukaisesti.