

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sarclisa 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg izatuksimaba (*isatuximabum*).

Katrā flakonā ir 100 mg izatuksimaba 5 ml koncentrāta (100 mg/5 ml).

Katrā flakonā ir 500 mg izatuksimaba 25 ml koncentrāta (500 mg/25 ml).

Izatuksimabs ir imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antivielas (mAv), kas tiek sintezēta zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu, CHO) šūnu līnijā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons ar 5 ml koncentrāta izatuksimaba šķīduma infūzijām pagatavošanai satur 1 mg polisorbāta 80.

Katrs flakons ar 25 ml koncentrāta izatuksimaba šķīduma infūzijām pagatavošanai satur 5 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas (pH 6.0; osmolalitāte 350-400 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Izatuksimabs ir indicēts:

- kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu pieaugušu pacientu ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu ārstēšanai, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz divas terapijas, tai skaitā lenalidomīdu un proteasomu inhibitoru, un kuriem ir pierādīta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā;
- kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu pieaugušu multiplās mielomas pacientu ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija;
- kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar izatuksimabu drīkst nozīmēt tikai ļaundabīgu slimību ārstēšanā pieredzējis speciālists. Izatuksimabs intravenozi jāievada veselības aprūpes speciālistam vidē, kur pieejams reanimācijai nepieciešamais aprīkojums.

Premedikācija

Infūzijas izraisītas reakcijas profilakse

Lai mazinātu infūzijas izraisīto reakciju risku un smaguma pakāpi, pirms izatuksimaba infūzijas jālieto premedikācija ar šādām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- 40 mg deksametazona iekšķīgi vai intravenozi (vai 20 mg iekšķīgi vai intravenozi ≥ 75 gadus veciem pacientiem) – lietojot kombinācijā ar izatuksimabu un pomalidomīdu;
20 mg deksametazona (izatuksimaba un/vai karfilzomība infūzijas dienās intravenozi, bet pārējās dienās iekšķīgi) – lietojot kombinācijā ar izatuksimabu un karfilzomību;
20 mg deksametazona (izatuksimaba infūzijas dienās intravenozi, bet pārējās dienās iekšķīgi) – lietojot kombinācijā ar izatuksimabu, bortezomību un lenalidomīdu;
- 10 mg montelukasta perorāli (vai līdzvērtīgas zāles) vismaz 1. ciklā;
- 650-1000 mg acetaminofēna (vai līdzvērtīgu zāļu) iekšķīgi;
- H_2 receptoru antagonisti (50 mg ranitidīna vai līdzvērtīga citu zāļu, piemēram, cimetidīna, deva i.v.) vai protonu sūkņa inhibitori (piemēram, omeprazols vai esomeprazols);
- 25-50 mg difenhidramīna intravenozi vai iekšķīgi (vai līdzvērtīgas zāles [piemēram, cetirizīns, prometazīns, dekshlorfeniramīns]). Zāles ieteicams lietot intravenozi vismaz pirmās 4 reizes.

Iepriekš minētā ieteicamā deksametazona deva (iekšķīgi vai intravenozi) atbilst kopējai devai, kas jāievada tikai vienu reizi pirms infūzijas premedikācijas un pamata terapijas ietvaros, pirms izatuksimaba un pomalidomīda, pirms izatuksimaba un karfilzomība un pirms izatuksimaba, bortezomība un lenalidomīda ievadīšanas.

Ieteicamie premedikācijas līdzekļi jāievada 15-60 minūtes pirms izatuksimaba infūzijas sākuma. Pacientiem, kuriem nerodas infūzijas izraisīta reakcija pret pirmajām 4 izatuksimaba ievadītajām devām, var vēlreiz izvērtēt turpmākas premedikācijas nepieciešamību.

Neitropēnijas kontrole

Lai mazinātu neitropēnijas risku, jāapsver koloniju stimulējošo faktoru (piemēram, G-KSF) lietošana. 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas vai febrila neitropēnijas un (vai) neitropēniskas infekcijas gadījumā izatuksimaba ievadīšana jāatliek vai jāizlaiž līdz pacienta atlabšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas profilakse

Ārstēšanas laikā jāapsver antibakteriālo un pretvīrusu līdzekļu profilaktiska lietošana (piemēram, *herpes zoster* profilaksei) saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Sarclisa 20 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (Isa-Pd) vai kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu (Isa-Kd) vai kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-VRd shēma).

Pacientiem ārstēšanu drīkst sākt, izmantojot intravenozi vai subkutāni ievadāmo izatuksimabu. Pacientiem, kuri pašlaik saņem izatuksimabu intravenozi, terapiju uz subkutāni ievadāmo izatuksimabu drīkst nomainīt jebkurā ārstēšanas brīdī, kad ir pabeigts 1. cikls.

Intravenozi ievadāmā izatuksimaba dozēšanas shēmas ir norādītas 1., 2. un 3. tabulā.

1. tabula. Dozēšanas shēma kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu vai kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu

Cikli	Dozēšanas shēma
1. cikls (28 dienu cikls)	10 mg/kg i.v. vienu reizi nedēļā; 1., 8., 15. un 22. dienā
2. un turpmākie cikli (28 dienu cikls)	10 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām; 1., 15. dienā

Katrs terapijas cikls ilgst 28 dienas. Ārstēšanu atkārto līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

2. tabula. Dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu (*newly diagnosed multiple myeloma*, NDMM), kuri nav piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (*autologous stem cell transplant*, ASCT)

Cikli	Dozēšanas shēma
1. cikls (42 dienu cikls)	10 mg/kg i.v.; 1., 8., 15., 22. un 29. dienā
2.-4. cikls (42 dienu cikli)	10 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām; 1., 15. un 29. dienā
5.-17. cikls (28 dienu cikli)	10 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām; 1. un 15. dienā
18. cikls un turpmākie cikli (28 dienu cikli)	10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām; 1. dienā

No 1. līdz 4. ciklam katrs cikls ilgst 42 dienas un, sākot ar 5. ciklu, 28 dienas. Ārstēšana jāatkārto līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

3. tabula. Dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu pacientiem ar NDMM, kuri ir piemēroti ASCT

Cikli	Dozēšanas shēma
<i>Indukcijas terapija</i>	
1. cikls (42 dienu cikls)	10 mg/kg i.v.; 1., 8., 15., 22. un 29. dienā
2.-3. cikls (42 dienu cikli)	10 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām; 1., 15. un 29. dienā
Jāpārtrauc terapijas intensificēšana (ķīmijterapija ar lielām devām un ASCT) un pēc tam jāizmanto standarta balstterapija.	

Katrs terapijas cikls ilgst 42 dienas.

Izlaista deva

Rūpīgi jāievēro ievadīšanas grafiks. Ja plānotā izatuksimaba deva ir izlaista, deva jāievada, tiklīdz iespējams, un atbilstoši jāpielāgo ārstēšanas grafiks, saglabājot terapijas intervālu.

Devas pielāgošana

Izatuksimaba devas samazināšana nav ieteicama.

Ievadīšana jāpielāgo, ja pacientiem rodas infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt turpmāk "Lietošanas veids") vai 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un (vai) neitropēniskas infekcijas gadījumā (skatīt iepriekš, "Neitropēnijas kontrole").

Informāciju par citām zālēm, kuras ievada kopā ar izatuksimabu, skatīt atbilstošos spēkā esošos zāļu aprakstos.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem ($G\bar{F}\bar{A} \geq 60 - < 90$ ml/min/1,73 m²) līdz smagiem ($G\bar{F}\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem, ieskaitot nieru slimību terminālajā stadijā ($G\bar{F}\bar{A} < 15$ ml/min/1,73 m²), nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $> 1-1,5$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis $> NAR$) nav ieteicama. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns $> 1,5-3$ reizes pārsniedz NAR un jebkāds ASAT līmenis) un smagiem (kopējais bilirubīns > 3 reizes pārsniedz NAR un jebkāds ASAT līmenis) aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu), taču nav pierādījumu, ka šiem pacientiem būtu nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Ārpus apstiprinātajām indikācijām izatukšimaba intravenoza lietošana ir pētīta 28 dienas līdz < 18 gadus veciem bērniem ar recidivējošu vai refraktāru akūtu limfoblastisku vai mieloīdu leikozi, tomēr efektivitāte nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Sarclisa 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai lietošanai. Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Infūzijas ātrums

Pēc atšķaidīšanas izatukšimaba infūzija jāievada intravenozi ar turpmāk 4. tabulā norādīto infūzijas ātrumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pakāpenisku infūzijas ātruma palielināšanu var apsvērt tikai tad, ja nav infūzijas izraisītu reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4. tabula. Izatukšimaba infūzijas ātrums

	Atšķaidījuma tilpums	Sākotnējais ātrums	Infūzijas izraisītas reakcijas nav	Ātruma palielinājums	Maksimālais ātrums
Pirmā infūzija	250 ml	25 ml/stundā	60 minūtes	25 ml/stundā ik pēc 30 minūtēm	150 ml/stundā
Otrā infūzija	250 ml	50 ml/stundā	30 minūtes	50 ml/stundā 30 minūtes, pēc tam palielināt par 100 ml/stundā	200 ml/stundā
Turpmākās infūzijas	250 ml	200 ml/stundā	—	—	200 ml/stundā

Ievadīšana jāpielāgo, ja pacientiem rodas infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Pacientiem, kuriem nepieciešama iejaukšanās (2. pakāpes, vidēji smagas infūzijas izraisītas reakcijas), jāapsver infūzijas īslaicīga pārtraukšana un var ievadīt papildu zāles simptomātiskai terapijai. Kad simptomi ir mazinājušies līdz ≤ 1 . pakāpei (viegli traucējumi), izatukšimaba infūziju drīkst atsākt ar pusi no sākotnējā infūzijas ātruma stingrā kontrolē un ar atbalstošu

terapiju, ja nepieciešams. Ja simptomi pēc 30 minūtēm vairs atkārtoti nerodas, infūzijas ātrumu var palielināt līdz sākotnējam ātrumam un pēc tam pakāpeniski, kā norādīts 3. tabulā.

- Ja pēc izatuksimaba infūzijas pārtraukšanas simptomi strauji neizzūd vai nemazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, turpinās vai pastiprinās, neraugoties uz atbilstošu zāļu lietošanu, vai to dēļ ir nepieciešama hospitalizācija, vai tie ir dzīvībai bīstami, ārstēšana ar Sarclisa pilnīgi jāizbeidz un, ja nepieciešams, jānozīmē papildu atbalstoša terapija.
- Ja ir ≥ 3 . pakāpes paaugstinātas jutības reakcijas vai ar infūziju saistītas reakcijas, ārstēšana ar izatuksimabu pilnīgi jāpārtrauc.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Infūzijas izraisītas reakcijas, kas galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas, pētījumā ICARIA-MM tika novērotas 38,2 % ar izatuksimabu ārstēto pacientu, pētījuma IKEMA Isa-Kd grupā 45,8 % pacientu, 24,0 % pacientu, kuri pētījumā IMROZ tika ārstēti ar Isa-VRd, un 12,7 % pacientu, kuri pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā tika ārstēti ar Isa-VRd (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pētījumā ICARIA-MM visas infūzijas izraisītās reakcijas sākās pirmās izatuksimaba infūzijas laikā, un 98 % infūziju tās izzuda tajā pašā dienā. Infūzijas izraisītas reakcijas biežākie simptomi bija aizdusa, klepus, drebuļi un slikta dūša. Biežākās smagās pazīmes un simptomi bija hipertensija, aizdusa un bronhospazmas. Pētījumā IKEMA 99,2 % infūzijas izraisītas reakcijas epizožu radās infūzijas ievadīšanas dienā. 94,4 % pacientu, kuri saņēma terapiju ar Isa-Kd un kuriem radās IIR, tās radās terapijas pirmajā ciklā. Visas infūzijas izraisītās reakcijas izzuda. Biežākie infūzijas izraisītas reakcijas simptomi bija klepus, aizdusa, aizlikts deguns, vemšana un caureja. Visbiežākās smagākās pazīmes un simptomi bija hipertensija un aizdusa. Pētījumā IMROZ infūzijas izraisītas reakcijas visiem pacientiem sākās infūzijas dienā, galvenokārt izatuksimaba pirmās infūzijas laikā, un 97,3 % pacientu šīs reakcijas izzuda tajā pašā dienā. Visas infūzijas izraisītas reakcijas bija pārejošas. Visbiežākie infūzijas izraisītas reakcijas simptomi bija aizdusa un drebuļi. Visbiežākā smagā pazīme un simptoms bija hipertensija. Pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem pirmās infūzijas laikā ISR bija 88,1 % pacientu, un nākamo infūziju laikā ISR bija 21,4 % pacientu. Visas ISR bija pārejošas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tomēr pēc izatuksimaba ievadīšanas novērotas arī nopietnas infūzijas izraisītas reakcijas, arī smagas anafilaktiskas reakcijas. Ir ziņots par anafilaktiskām reakcijām ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai mazinātu infūzijas izraisīto reakciju risku un smaguma pakāpi, pacientiem pirms izatuksimaba infūzijas jāsaņem premedikācija ar montelukastu (vismaz 1. ciklā), acetaminofēnu, difenhidramīnu vai līdzvērtīgām zālēm; deksametazons jālieto gan kā premedikācija, gan kā pretmielomas terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visas izatuksimaba infūzijas laikā bieži jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji. Ja nepieciešams, jāpārtrauc izatuksimaba infūzija un jānodrošina atbilstoši medicīniski un atbalstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pēc izatuksimaba infūzijas pārtraukšanas simptomi nemazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, turpinās vai pastiprinās, neraugoties uz atbilstošu zāļu lietošanu, vai to dēļ ir nepieciešama hospitalizācija, vai tie ir dzīvībai bīstami, izatuksimaba lietošana ir pilnīgi jāizbeidz un jāsāk atbilstoša ārstēšana. Anafilaktiskas reakcijas vai dzīvībai bīstamas (4. pakāpes) infūzijas izraisītas reakcijas gadījumā Sarclisa lietošana ir pilnīgi jāizbeidz un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Neitropēnija

Ziņots, ka Isa-Pd terapijas grupā neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija radās 96,1 % pacientu, bet kā nevēlama blakusparādība⁽¹⁾ – 46,7 % pacientu, savukārt 3.-4. pakāpes neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija tika novērota 84,9 % pacientu, bet kā nevēlama blakusparādība – 45,4 % pacientu. Ziņots, ka ar neitropēniju saistītas komplikācijas tika novērotas 30,3 % pacientu, tajā skaitā 11,8 % pacientu febrila neitropēnija, bet 25,0 % pacientu – neitropēniska infekcija. Isa-Kd terapijas grupā neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija radās 54,8 % pacientu, bet kā nevēlama blakusparādība⁽¹⁾ – 4,5 % pacientu, savukārt 3.-4. pakāpes neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija tika novērota 19,2 % pacientu (17,5 % bija 3. pakāpes un 1,7 % – 4. pakāpes blakusparādība) un kā nevēlama blakusparādība – 4,0 % pacientu. Ar neitropēniju saistītas komplikācijas tika novērotas 2,8 % pacientu, tajā skaitā 1,1 % pacientu bija febrila neitropēnija, bet 1,7 % pacientu – neitropēniska infekcija. Ziņots, ka pētījumā IMROZ ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija bija 87,5 % pacientu, un kā nevēlama blakusparādība tā bija 30 % pacientu. 3.-4. pakāpes neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija bija 54,4 % pacientu (35,7 % pacientu bija 3. pakāpes neitropēnija, un 18,6 % pacientu bija 4. pakāpes neitropēnija), un kā nevēlama blakusparādība tā bija 30 % pacientu. Ar neitropēniju saistītas komplikācijas ir novērotas 12,5 % pacientu, tai skaitā 2,3 % pacientu bija febrila neitropēnija, un 10,6 % pacientu bija neitropēniska infekcija. Ziņots, ka pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija bija 30,9 % pacientu, un kā nevēlama blakusparādība tā bija 16,1 % pacientu. 3.–4. pakāpes neitropēnija kā laboratoriski atklāta patoloģija bija 5,9 % pacientu (3,1 % pacientu bija 3. pakāpes neitropēnija, un 2,8 % pacientu bija 4. pakāpes neitropēnija), un kā nevēlama blakusparādība tā bija 16,1 % pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā periodiski jākontrolē pilna asinsaina. Pacienti ar neitropēniju ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes. Izatukšimaba devas samazināšana nav ieteicama. Lai mazinātu neitropēnijas risku, jāapsver izatukšimaba devas ievadīšanas atlikšana un koloniju stimulējošo faktoru (piemēram, G-KSF) lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

⁽¹⁾ Hematoloģisko laboratorisko izmeklējumu vērtības tika uzskatītas par nevēlamām blakusparādībām tikai tad, ja to dēļ tika pārtraukta terapija un/vai bija nepieciešama devas maiņa, un/vai tās atbilda būtiskas blakusparādības kritērijiem.

Infekcija

Izatukšimaba terapijas laikā novērota lielāka infekciju, tai skaitā ≥ 3 . pakāpes infekciju, galvenokārt pneimonijas, augšējo elpceļu infekcijas un bronhīta, sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri saņem izatukšimabu, ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes, un to gadījumā jāsāk piemērota standartterapija.

Ārstēšanas laikā jāapsver antibakteriālo un pretvīrusu līdzekļu profilaktiska lietošana (piemēram, *herpes zoster* profilaksei) (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu) saskaņā ar ārstēšanas vadlīnijām.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Ziņots, ka pētījumā ICARIA-MM, kura novērošanas ilguma mediāna bija 52,44 mēneši, otrs primārs ļaundabīgs audzējs (*SPM; second primary malignancy*) bija 10 (6,6 %) Isa-Pd grupas pacientiem un trim (2 %) Pd grupas pacientiem. *SPM* bija ādas vēzis sešiem Isa-Pd grupas pacientiem un trim Pd grupas pacientiem, norobežoti audzēji (bet ne ādas vēzis) bija trim Isa-Pd grupas pacientiem (vienam pacientam bija arī ādas vēzis) un ļaundabīgas hematoloģiskas slimības (mielodisplāzijas sindroms) vienam Isa-Pd grupas pacientam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc jaunā ļaundabīgā audzēja rezekcijas turpināja ārstēt visus pacientus, izņemot divus Isa-Pd grupas pacientus. Vienam pacientam bija attīstījusies metastātiska melanoma, un otram pacientam bija attīstījies mielodisplāzijas sindroms. Ziņots, ka pētījumā IKEMA, kura novērošanas ilguma mediāna bija 56,61 mēnesis, *SPM* bija 18 (10,2 %) Isa-Kd grupas pacientiem un 10 (8,2 %) Kd grupas pacientiem. *SPM* bija ādas vēzis 13 ar Isa-Kd ārstētajiem pacientiem (7,3 %) un četriem ar Kd ārstētajiem pacientiem (3,3 %), norobežots audzējs (ne ādas vēzis) *SPM* bija septiņiem ar Isa-Kd ārstētajiem pacientiem (4,0 %) un sešiem ar Kd ārstētajiem pacientiem (4,9 %), un ļaundabīga hematoloģiska slimība (akūta mieloleikoze)

SPM bija vienam Kd grupas pacientam (0,8 %). Viena Isa-Kd grupas pacienta (0,6 %) SPM etioloģija netika noskaidrota. Diviem pacientiem (1,1 %) Isa-Kd grupā un vienam pacientam (0,8 %) Kd grupā bija gan ādas vēzis, gan norobežots audzējs, kas nav ādas vēzis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar ādas vēzi pēc tā rezekcijas turpināja saņemt terapiju. Norobežotu audzēju, kas nav ādas vēzis, diagnoze tika noteikta 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākšanas 3 pacientiem (1,7 %) Isa-Kd grupā un 2 pacientiem (1,6 %) Kd grupā. Ziņots, ka pētījumā IMROZ pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 59,73 mēneši, SPM bija 42 (16,0 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem (0,041 gadījums pacientgadā) un 16 (8,8 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem (0,026 gadījumi pacientgadā). SPM bija ādas vēzis 22 (8,4 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem un septiņiem (3,9 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem, norobežots audzējs (ne ādas vēzis) 17 (6,5 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem un septiņiem (3,9 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem un ļaundabīga hematoloģiska slimība trim (1,1 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem un diviem (1,1 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem. Pacientu, kuriem kā SPM bija ādas vēzis, ārstēšana tika turpināta pēc ādas vēža rezekcijas (izņemot pa vienam pacientam katrā terapijas grupā). Ziņots, ka SPM ar letālu iznākumu ir bijis sešiem (2,3 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem (neiroendokrīna ādas karcinoma, ļaundabīga melanoma, ādas plakanšūnu karcinoma, plaušu plakanšūnu karcinoma, kolorektāls vēzis un rektāla adenokarcinoma) un diviem (1,1 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem (metastāzes vēderplēvē un resnās zarnas adenokarcinoma). Ziņots, ka pētījuma GMMG-HD7 indukcijas, intensificēšanas un novērošanas laikā otrreiz nerandomizētajiem pacientiem SPM ir novēroti diviem (0,6 %) ar Isa-VRd un četriem (1,2 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem. SPM bija ādas vēzis vienam (0,3 %) ar VRd ārstētajam pacientam, norobežots audzējs (bet ne ādas vēzis) vienam (0,3 %) ar Isa-VRd ārstētajam pacientam un diviem (0,6 %) ar VRd ārstētajiem pacientiem, savukārt ļaundabīga hematoloģiska slimība bija vienam ar Isa-VRd un vienam ar VRd ārstētajam pacientam (pa 0,3 %). SPM kopējā sastopamība visu izatuksimaba ietekmei pakļauto pacientu vidū ir 6,1 %. Pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā ārstiem ir atbilstoši IMWG vadlīnijām rūpīgi jāvērtē pacientu stāvoklis, vai nerodas SPM, un jāsāk ārstēšana atbilstoši indikācijām.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindroma (*TLS; tumour lysis syndrome*) gadījumiem pacientiem, kuri saņēma izatuksimabu. Pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Ietekme uz seroloģiskajiem izmeklējumiem (netiešo antiglobulīna testu)

Izatuksimabs saistās pie CD38 uz eritrocītu virsmas un var dot viltus pozitīvu rezultātu netiešajā antiglobulīna testā (netiešajā Kūmsa [*Coombs*] testā). Ietekme uz netiešā Kūmsa testa rezultātiem var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās infūzijas. Lai izvairītos no iespējamām problēmām, ko rada eritrocītu transfūzija, ar izatuksimabu ārstētajiem pacientiem pirms pirmās infūzijas jānosaka asins grupa un jāveic skrīninga testi. Pirms ārstēšanas ar izatuksimabu uzsākšanas var apsvērt fenotipēšanu atbilstoši vietējai praksei. Ja ārstēšana ar izatuksimabu jau ir uzsākta, jāinformē asins banka. Pacienti jākontrolē, vai nav teorētiska hemolīzes risks. Ja nepieciešama neatliekama transfūzija, atbilstoši vietējās asins bankas praksei var ievadīt ABO ziņā krusteniski nesapārotus/Rh saderīgus eritrocītus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu

Izatuksimabs ir IgG kapa monoklonāla antivielas, ko var atklāt gan seruma proteīnu elektroforēzē (SPE), gan imūnfiksācijas (IFE) testos, kurus izmanto endogēnā M-proteīna klīniskai kontrolei (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šī mijiedarbība var ietekmēt pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanas precizitāti dažiem pacientiem ar IgG kapa mielomas proteīnu. Šī mijiedarbība var turpināties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās lietošanas reizes. Mijiedarbību pārbaudīja 22 pacientiem Isa-Pd grupā, kuri atbilda ļoti labas daļējas atbildes reakcijas (VGPR; *Very Good Partial Response*) kritērijiem un kuriem bija tikai atlieku pozitīvs imūnfiksācijas rezultāts. No šiem pacientiem ņemtus seruma paraugus pārbaudīja ar maspektrometrijas metodi, lai atšķirtu izatuksimaba signālu no mielomas M-proteīna signāla. Isa-Kd grupā no 27 pacientiem, kam tika atklāta iespējama ietekme un kas tika pārbaudīti ar maspektrometriju imūnfiksācijas testa jutības pakāpē (25 mg/dl), 15 pacientiem bez pilnīgas atbildes reakcijas (*non-CR; non-Complete Response*) atbilstoši Neatkarīgas atbildes reakcijas vērtēšanas

komitejas (IRC; *Independent Response Committee*) atzinumam nebija nosakāma mielomas M-proteīna atlieku līmeņa. No šiem 15 pacientiem 11 pacientiem kaulu smadzenēs plazmas šūnu daudzums bija < 5 %. Tas liecina, ka no 179 pacientiem Isa-Kd grupā vēl 11 papildu pacientiem (6,1 %) labākā atbildes reakcija, iespējams, bija CR, un iespējamais CR īpatsvars bija 45,8 % (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kuri plāno nozīmēt izatukšimabu, kā arī veselības aprūpes speciālistiem asins bankās/asins pārliešanas centros, ir jāpārliecinās, ka viņi ir saņēmuši un iepazinušies ar veselības aprūpes speciālistiem paredzētajiem izglītojošajiem materiāliem par ietekmes uz seroloģisko izmeklējumu rezultātiem riska novēršanu. Ārstiem, kuri nozīmē šīs zāles, jāpaskaidro pacientiem, ka izatukšimabs var ietekmēt seroloģisko izmeklējumu rezultātus vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās izatukšimaba devas saņemšanas. Tas ir izskaidrots arī pacienta kartītē, kuru zāļu nozīmētājiem ir jāiedod pacientiem, kad tiek ievadīta pirmā izatukšimaba deva. Pacienti jānorāda, ka ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām viņiem šī kartīte jānēsā līdzī un jāparāda saviem veselības aprūpes speciālistiem.

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 85 gadus veciem cilvēkiem ir ierobežoti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā ml izatukšimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas ir līdzvērtīgi 0,1 mg/kg ķermeņa masas. Polisorbāti var izraisīti alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Izatukšimabs neietekmē pomalidomīda, karfilzomība, bortezomība vai lenalidomīda farmakokinētiku un otrādi.

Ietekme uz seroloģiskajiem izmeklējumiem

Tā kā CD38 proteīns ir ekspresēts uz eritrocītu virsmas, izatukšimabs, kas ir anti-CD38 antivielu, ar izatukšimabu ārstētiem pacientiem var ietekmēt asins bankā veiktos seroloģiskos izmeklējumus, iespējams, dodot viltus pozitīvu rezultātu netiešajos antiglobulīna testos (netiešajos Kumbsa testos), antivielu noteikšanas (skrīninga) testos, antivielu identifikācijas paneļos un cilvēka antiglobulīna (AHG; *antihuman globulin*) seruma krusteniskās sadarbības testos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī ietekme var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatukšimaba pēdējās lietošanas reizes. Metodes šīs ietekmes mazināšanai ietver par reaģentu izmantoto eritrocītu apstrādi ar ditiotreitolu (DTT), lai pārtrauktu izatukšimaba piesaistīšanos, kā arī citas vietēji validētas metodes. Tā kā pret DTT iedarbību ir jutīga arī Kella asinsgrupu sistēma, pēc tam, kad, izmantojot ar DTT apstrādātus eritrocītus, alloantivielu iespēja ir izslēgta vai tās ir noteiktas, jānodrošina Kella negatīvas vienības.

Ietekme uz seruma proteīnu elektroforēzi un imūnfiksācijas testiem

Izatukšimabu var atklāt seruma proteīnu elektroforēzes (SPE) un imūnfiksācijas (IFE) testos, kurus izmanto slimības monoklonālo imūnglobulīnu (M-proteīna) kontrolei, un šīs zāles var ietekmēt precīzu atbildes reakcijas klasificēšanu atbilstoši Starptautiskās Mielomas darba grupas (IMWG; *International Myeloma Working Group*) kritērijiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī ietekme var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatukšimaba pēdējās lietošanas reizes. Pacienti ar noturīgu ļoti labu daļēju atbildes reakciju, ja ir aizdomas par izatukšimaba ietekmi, jāapsver iespēja izmantot validētu izatukšimabam specifisku IFE testu (*Sebia Hydrashift*) izatukšimaba atšķiršanai no jebkura atlikušā endogēnā M-proteīna pacienta serumā, lai atvieglotu pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Ar izatukšimabu ārstētām reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Datu par izatukšimaba lietošanu grūtniecēm nav. Izatukšimaba reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Zināms, ka imūnglobulīna G1 monoklonālās antivielas pēc grūtniecības pirmā trimestra šķērso placentu. Izatukšimaba lietošana grūtniecēm nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai izatukšimabs cilvēkam izdalās mātes pienā. Zināms, ka cilvēka IgG dažas pirmās dienas pēc dzimšanas izdalās mātes pienā. Drīz pēc tam tā koncentrācija kļūst zema; taču nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam šajā īsajā periodā tūlīt pēc piedzimšanas. Attiecībā uz šo periodu lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar izatukšimabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei. Pēc šī perioda beigām izatukšimabu var lietot bērna barošanas ar krūti periodā, ja tas ir klīniski indicēts.

Fertilitāte

Dati, lai noteiktu izatukšimaba iespējamo ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti, pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem nav iegūti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Izatukšimabs maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri saņem izatukšimabu ir ziņots par nespēku un reiboni, un tas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pētījumā ICARIA-MM biežākās nevēlamās blakusparādības ir neitropēnija (46,7 %), infūzijas izraisītas reakcijas (38,2 %), pneimonija (30,9 %), augšējo elpceļu infekcija (28,3 %), caureja (25,7 %) un bronhīts (23,7 %). Būtiskās nevēlamās blakusparādības radās 61,8 % pacientu Isa-Pd grupā. Biežākās būtiskās nevēlamās blakusparādības ir pneimonija (25,7 %) un febrila neitropēnija (6,6 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ terapija pilnīgi bija jāpārtrauc 7,2 % pacientu Isa-Pd grupā. Nevēlamās blakusparādības ar letālu iznākumu terapijas laikā radās 7,9 % pacientu Isa-Pd grupā (blakusparādības, kas radās vairāk nekā 1 % pacientu, bija pneimonija 1,3 % pacientu un cita infekcija 2,0 % pacientu).

Pētījumā IKEMA biežākās nevēlamās blakusparādības ir infūzijas izraisītas reakcijas (45,8 %), hipertensija (36,7 %), caureja (36,2 %), augšējo elpceļu infekcija (36,2 %), pneimonija (28,8 %), nogurums (28,2 %), aizdusa (27,7 %), bezmiegs (23,7 %), bronhīts (22,6 %) un muguras sāpes (22,0 %). Būtiskās nevēlamās blakusparādības radās 59,3 % pacientu Isa-Kd grupā. Biežākā būtiskā nevēlamā blakusparādība ir pneimonija (21,5 %). Nevēlamo blakusparādību dēļ terapija pilnīgi bija jāpārtrauc 8,5 % pacientu Isa-Kd grupā. Nevēlamās blakusparādības ar letālu iznākumu terapijas laikā radās 3,4 % pacientu Isa-Kd grupā (blakusparādības, kas radās vairāk nekā 1 % pacientu, bija pneimonija 1,1 % pacientu un sirds mazspēja 1,1 % pacientu).

Pētījumā IMROZ visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija caureja (54,8 %), perifēra sensora neiropātija (54,4 %), pneimonija (39,9 %), katarakta (38,0 %), aizcietējums (35,7 %), nogurums (34,6 %), augšējo elpceļu infekcijas (34,2 %), perifēra tūska (32,7 %), neitropēnija (30,0 % kā

nevēlama reakcija), infūzijas izraisīta reakcija (23,6 %), bezmiegs (22,4 %), Covid-19 (22,4 %), muguras sāpes (22,1 %), bronhīts (22,1 %) un astēnija (21,7 %). Nopietnas nevēlamas blakusparādības radās 70,7 % pacientu, kuri saņēma Isa-VRd. Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija pneimonija (29,7 %, tai skaitā Covid-19 izraisīta pneimonija). Par nevēlamām blakusparādībām ar letālu iznākumu ārstēšanas laikā (5. pakāpes terapijas izraisītas) ziņots 11 % pacientu, kuri saņēma Isa-VRd, tai skaitā ar infekcijām saistītas blakusparādības, kas radās 6,5 % pacientu. Par pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ ziņoja 22,8 % pacientu, kuri ārstēti ar Isa-VRd.

Pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija polineuropātija (18,8 %), neitropēnija (16,1 %) un ar infūziju saistītas reakcijas (12,4 %). Nopietnas nevēlamas blakusparādības radās 35,2 % Isa-VRd saņēmušo pacientu. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir pneimonija (3,6 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (3,3 %) un caureja (2,1 %). Ziņots, ka ārstēšanas laikā nevēlamas blakusparādības ar letālu iznākumu (5. pakāpes NBP) ir bijušas 1,2 % ar Isa-VRd ārstēto pacientu (pa 0,3 % pacientu COVID-19, gripas izraisītas pneimonijas, septiska šoka un intrakraniālas asiņošanas dēļ). Ziņots, ka ārstēšana nevēlamo blakusparādību dēļ pilnībā tika pārtraukta 3 % ar Isa-VRd ārstēto pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības ir aprakstītas, izmantojot NCI vispārējos toksicitātes kritērijus, COSTART un MedDRA terminus. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un “biežums nav zināms” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

Par nevēlamajām blakusparādībām ir ziņots klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) un pēcreģistrācijas periodā.

5. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar izatuksimaba, pomalidomīda un deksametazona kombināciju ārstētajiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 244)	
			Jebkāda pakāpe	≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^{a, b}	Ļoti bieži	34,8 %	27,9 %
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	40,2 %	3,3 %
	Bronhīts	Ļoti bieži	20,9 %	3,7 %
	<i>Herpes zoster</i>	Bieži	2,5 %	0,4 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) ^c	Ādas vēzis	Bieži	4,9 %	1,6 %
	Norobežots audzējs (ne ādas vēzis)	Bieži	2,9 %	1,6 %
	Ļaundabīga hematoloģiska slimība	Retāk	0,4 %	0,4 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	52,5 %	51,6 %
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	12,7 %	11,9 %
	Febrila neitropēnija	Bieži	7,4 %	7,4 %
	Anēmija	Bieži	6,1 %	4,5 %
	Limfopēnija ^d	Nav zināms	-	-
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^d	Retāk	0,3 %	0,3 %
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	11,5 %	1,2 %
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirgošana	Bieži	5,7 %	2,5 %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	25,8 %	5,7 %
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	34,0 %	2,5 %
	Slikta dūša	Ļoti bieži	22,1 %	0 %
	Vemšana	Ļoti bieži	14,8 %	0,8 %
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa	Bieži	4,9 %	0 %
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Infūzijas izraisīta reakcija ^b	Ļoti bieži	39,3 %	2,0 %

^a Termins “pneimonija” apvieno šādus terminus: atipiska pneimonija, bronhopulmonāla aspergiloze, pneimonija, *Haemophilus influenzae* pneimonija, gripas pneimonija, pneumokoku pneimonija, streptokoku pneimonija, vīrusu pneimonija, bakteriāla pneimonija, *Haemophilus* infekcija, plaušu infekcija, sēnīšu pneimonija un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija.

^b Skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

^c Pamatojoties uz to primāro ļaundabīgo audzēju skaitu, par ko ziņots pētījuma ārstēšanas periodā un pēc tā beigām.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi, ziņots par anafilaktiskām reakcijām, tajā skaitā letāliem gadījumiem.

6^a. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar izatuksimaba, karfilzomiba un deksametazona kombināciju ārstētiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 177)	
			Jebkāda pakāpe	≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^{b c}	Ļoti bieži	28,8 %	20,9 %
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	36,2 %	3,4 %
	Bronhīts	Ļoti bieži	22,6 %	2,3 %
	<i>Herpes zoster</i>	Bieži	2,3 %	0,6 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)^d	Ādas vēzis	Bieži	7,3 %	1,7 %
	Norobežots audzējs (nav ādas vēzis)	Bieži	4,0 %	3,4 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Bieži	5,1 %	4,5 %
	Neitropēnija	Bieži	4,5 %	4,0 %
	Trombocitopēnija	Bieži	2,8 %	2,3 %
	Limfopēnija ^e	Nav zināms	-	-
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^e	Retāk	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Ļoti bieži	36,7 %	20,3 %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	27,7 %	5,1 %
	Klepus	Ļoti bieži	19,8 %	0 %
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	36,2 %	2,8 %
	Vemšana	Ļoti bieži	15,3 %	1,1 %
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	28,2 %	3,4 %
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Infūzijas izraisīta reakcija ^c	Ļoti bieži	45,8 %	0,6 %

^a Datu vākšanas beigu datums – 2020. gada 7. februāris. Novērošanas ilguma mediāna bija 20,73 mēneši.

^b Termins “pneimonija” apvieno šādus terminus: atipiska pneimonija, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, pneimonija, gripas vīrusa izraisīta pneimonija, *Legionella* izraisīta pneimonija, streptokoku izraisīta pneimonija, vīrusu izraisīta pneimonija un plaušu sepse.

^c Skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

^d Datu vākšanas beigu datums – 2023. gada 7. februāris. Novērošanas ilguma mediāna bija 56,61 mēnesis. Pamatojoties uz to primāro ļaundabīgo audzēju skaitu, par ko ziņots pētījuma ārstēšanas periodā un pēc tā beigām.

^e Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi, ziņots par anafilaktiskām reakcijām, tajā skaitā letāliem gadījumiem.

7. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar izatuksimaba, bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstētajiem jaundiagnostiekiem un transplantācijai nepiemērotajiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 336)	
			Jebkura pakāpe	≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	34,2 %	24,1 %
	Bronhīts	Ļoti bieži	22,6 %	3,0 %
	Covid-19	Ļoti bieži	19,9 %	1,2 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ādas vēzis	Bieži	8,0 %	2,7 %
	Norobežots audzējs (bet ne ādas vēzis)	Bieži	5,7 %	3,6 %
	Ļaundabīga hematoloģiska slimība	Retāk	0,9 %	0,3 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	28,0 %	27,1 %
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	13,4 %	10,7 %
	Anēmija	Bieži	6,3 %	2,7 %
	Limfopēnija	Nav zināms	—	—
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^b	Retāk	0,3 %	0,3 %
Acu bojājumi	Katarakta	Ļoti bieži	36,0 %	13,1 %
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	56,8 %	8,3 %
	Vemšana	Bieži	9,5 %	0,3 %
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Ļoti bieži	32,7 %	6,5 %
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Infūzijas izraisīta reakcija	Ļoti bieži	27,4 %	0,6 %

^a Termins “pneimonija” apvieno šādus terminus: netipiska pneimonija, bronhopulmonāla aspergiloze, Covid-19 izraisīta pneimonija, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, pneimonija, bakteriāla pneimonija, *Haemophilus* izraisīta pneimonija, gripas izraisīta pneimonija, klebsiellu izraisīta pneimonija, *Legionella* izraisīta pneimonija, pneimokoku izraisīta pneimonija, pseidomonu izraisīta pneimonija, respiratori sincitiālā vīrusa izraisīta pneimonija, vīrusu izraisīta pneimonija, plaušu sepse un tuberkuloze.

^b Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi, ziņots par anafilaktiskām reakcijām, tajā skaitā letāliem gadījumiem. MedDRA 26.0 versija

8. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas indukcijas periodā novērotas ar izatuksimaba, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstētajiem jaundiagnosticētiem un transplantācijai piemērotajiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 330)	
			Jebkura pakāpe	≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^{a, b}	Bieži	5,5 %	4,8 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Norobežoti audzēji (izņemot ādas)	Retāk	0,3 %	0,3 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	16,1 %	16,1 %
	Anēmija	Bieži	3,6 %	3,6 %
	Trombocitopēnija	Bieži	4,5 %	4,5 %
	Limfopēnija	Bieži	3,3 %	3,3 %
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^c	Retāk	0,3 %	0,3 %
Izmeklējumi	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Bieži	7,3 %	7,3 %
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Infūzijas izraisītas reakcijas ^b	Ļoti bieži	12,7 %	0,9 %

^a Termins “pneimonija” attiecas uz šādu terminu grupu: pneimonija, gripas izraisīta pneimonija, netipiska pneimonija, sēnīšu izraisīta pneimonija.

^b Skatīt “Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

^c Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi, ziņots par anafilaktiskām reakcijām, tajā skaitā letāliem gadījumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infūzijas izraisītas reakcijas

Pētījumā ICARIA-MM par infūzijas izraisītām reakcijām ziņots 58 (38,2 %) ar izatuksimabu ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, kuriem bija infūzijas izraisītas reakcijas, tās radās izatuksimaba 1. infūzijas laikā, 3 pacientiem (2,0 %) infūzijas izraisītas reakcijas bija arī 2. infūzijas laikā un 2 pacientiem (1,3 %) – 4. infūzijas laikā. Par 1. pakāpes infūzijas izraisītām reakcijām ziņots 3,9 % pacientu, par 2. pakāpes reakcijām – 31,6 % pacientu, par 3. pakāpes reakcijām – 1,3 % pacientu un par 4. pakāpes reakcijām – 1,3 % pacientu. Visas infūzijas izraisītās reakcijas bija atgriezeniskas, un 98 % infūziju tās izzuda tajā pašā dienā. 3. vai 4. pakāpes infūzijas izraisīto reakciju pazīmes un simptomi ietvēra aizdusu, hipertensiju un bronhu spazmas.

Infūzijas pārtraukšanas izraisītu reakciju sastopamība bija 28,9 %. Laika mediāna līdz infūzijas pārtraukšanai bija 55 minūtes.

Infūzijas izraisītas reakcijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta 2,6 % pacientu Isa-Pd grupā.

Pētījumā IKEMA infūzijas izraisītas reakcijas tika novērotas 81 pacientam (45,8 %) Isa-Kd grupā.

1. pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas radās 13,6 %, 2. pakāpes IIR – 31,6 %, bet 3. pakāpes IIR – 0,6 % pacientu Isa-Kd grupā. Visas infūzijas izraisītās reakcijas bija atgriezeniskas, un Isa-Kd grupā 73,8 % epizožu izzuda tajā pašā dienā, bet 2,5 % epizožu – vairāk nekā 2 dienu laikā. 3. pakāpes infūzijas izraisītu reakciju pazīmes un simptomi ietvēra aizdusu un hipertensiju. Infūzijas izraisītu reakciju dēļ izatuksimaba infūzija tika pārtraukta 29,9 % pacientu. Laika mediāna līdz izatuksimaba infūzijas pārtraukšanai bija 63 minūtes. Infūzijas izraisītu reakciju dēļ izatuksimaba terapija tika pārtraukta 0,6 % pacientu.

Pētījumā IMROZ par infūzijas izraisītām reakcijām ziņoja 63 (24,0 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem. Par 1. pakāpes infūzijas izraisītām reakcijām ziņoja 1,9 %, par 2. pakāpes – 21,3 %, par 3. pakāpes – 0,4 %, bet par 4. pakāpes – 0,4 % pacientu, kuri ārstēti ar Isa-VRd. Visiem pacientiem IIR sākās infūzijas dienā, galvenokārt izatuksimaba pirmās infūzijas laikā, un 97,3 % pacientu šīs reakcijas izzuda tajā pašā dienā. Visas IIR bija pārejošas. 3. vai 4. pakāpes IIR pazīmes un simptomi bija hipertensija, bronhu spazmas un hipoksija. Infūzijas izraisītu reakciju dēļ izatuksimaba infūziju pārtraukušo pacientu sastopamības rādītājs bija 20,9 %. Laika mediāna līdz izatuksimaba infūzijas pārtraukšanai bija 66,0 minūtes. Izatuksimaba lietošana infūzijas izraisītu reakciju dēļ tika pārtraukta 0,8 % pacientu.

Ziņots, ka pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā infūzijas izraisītas reakcijas ir bijušas 42 (12,7 %) ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem. Šajā pētījumā informācija par 1. pakāpes infūzijas izraisītām reakcijām netika vākta. Ziņots, ka 2. pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas ir bijušas 11,8 %, 3. pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas ir bijušas 0,6 %, un 4. pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas ir bijušas 0,3 % ar Isa-VRd ārstēto pacientu. Visas infūzijas izraisītas reakcijas bija pārejošas. Infūzijas izraisītu reakciju dēļ izatuksimaba infūzijas tika pārtrauktas 7,6 % pacientu. Infūzijas izraisītu reakciju dēļ izatuksimaba lietošana tika pārtraukta 0,3 % pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

Pētījumā ICARIA-MM 3. vai augstākas pakāpes infekciju sastopamība bija 42,8 %. Pneimonija bija biežāk ziņotā smagā infekcija. Par 3. pakāpes pneimoniju ziņots 21,7 % pacientu Isa-Pd grupā, salīdzinot ar 16,1 % Pd grupā, par 4. pakāpes pneimoniju ziņots 3,3 % pacientu Isa-Pd grupā, salīdzinot ar 2,7 % Pd grupā. Par terapijas pārtraukšanu infekcijas dēļ ziņots 2,6 % pacientu Isa-Pd grupā un 5,4 % pacientu Pd grupā. Par letālām infekcijām ziņots 3,3 % pacientu Isa-Pd grupā un 4,0 % pacientu Pd grupā. Pētījumā IKEMA 3. un augstākas pakāpes infekciju rašanās biežums bija 38,4 %. Biežāk novērotā smagākā infekcija bija pneimonija, un 3. pakāpes pneimonija tika novērota 15,8 % pacientu Isa-Kd grupā salīdzinājumā ar 10,7 % pacientu Kd grupā, bet 4. pakāpes pneimonija – 3,4 % pacientu Isa-Kd grupā un 2,5 % pacientu Kd grupā. Infekcijas dēļ terapija tika pārtraukta 2,8 % pacientu Isa-Kd grupā un 4,9 % pacientu Kd grupā. Letālas infekcijas tika novērotas 2,3 % pacientu Isa-Kd grupā un 0,8 % pacientu Kd grupā. Pētījumā IMROZ 3. pakāpes vai smagākas infekcijas sastopamība bija 44,9 % Isa-VRd grupā un 38,1 % VRd grupa. Visbiežāk ziņotā smagā infekcija bija pneimonija – 3. pakāpes pneimonija bija 25,1 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 15,5 % VRd grupas pacientu, un 4. pakāpes pneimonija 2,3 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 3,9 % VRd grupas pacientu. 5. pakāpes pneimonija, pamatojoties uz ieteicamo terminu, radās 1,5 % Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 1,1 % VRd grupā. Par terapijas pārtraukšanu infekcijas dēļ ziņoja 8,4 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 9,4 % VRd grupas pacientu. Par letālām infekcijām ziņoja 6,5 % Isa-VRd grupas pacientu un 4,4 % VRd grupas pacientu. Ziņots, ka pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā 3. pakāpes vai smagākas infekcijas ir bijušas 13 % Isa-VRd grupas pacientu un 10,1 % VRd grupas pacientu. Ziņots, ka visbiežākā smagā ≥ 3 . pakāpes infekcija ir bijusi pneimonija, kas novērota 3,9 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 2,1 % VRd grupas pacientu. Ziņots, ka infekcijas dēļ terapija tika pārtraukta 0,3 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 0,9 % VRd grupas pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas klīniskajos pētījumos par *herpes zoster* tika ziņots 2,0 % pacientu. Pētījumā ICARIA-MM *herpes zoster* sastopamība bija 4,6 % Isa-Pd grupā, salīdzinot ar 0,7 % Pd grupā, un pētījumā IKEMA sastopamība bija 2,3 % Isa-Kd grupā, salīdzinot ar 1,6 % Kd grupā. Jaundiagnosticētas multiplās mielomas klīniskajos pētījumos par *herpes zoster* infekciju ziņoja 3,3 % pacientu. Pētījumā IMROZ *herpes zoster* infekcijas sastopamība bija 5,7 % pacientiem Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 5,5 % pacientiem VRd grupā. Pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā *herpes zoster* sastopamība bija 0,9 % Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 0,3 % VRd grupā.

Sirds mazspēja

Pētījumā IKEMA sirds mazspēja (kas ietvēra sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, akūtu sirds mazspēju, hronisku sirds mazspēju, sirds kreisā kambara mazspēju un plaušu tūsku) tika novērota 7,3 % pacientu Isa-Kd grupā (4,0 % bija ≥ 3 . pakāpes) un 6,6 % pacientu Kd grupā (4,1 % bija ≥ 3 . pakāpes). Būtiska sirds mazspēja tika novērota 4,0 % pacientu Isa-Kd grupā un 3,3 % pacientu Kd

grupā. Sirds mazspēja ar letālu iznākumu terapijas laikā radās 1,1 % pacientu Isa-Kd grupā, bet Kd grupā netika ziņots neviena tāds gadījums (skatīt aktuālo karfilzomība zāļu aprakstu).

Hematoloģisko laboratorisko izmeklējumu vērtības

9. tabula. Hematoloģiskas laboratoriskās novirzes pacientiem, kuri saņēma izatukšimabu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu salīdzinājumā ar pomalidomīdu un deksametazonu (ICARIA-MM)

Laboratoriskais rādītājs	Izatukšimabs + pomalidomīds + deksametazons (N = 152)			Pomalidomīds + deksametazons (N = 147)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Anēmija	99,3 %	31,6 %	0 %	98,6 %	27,9 %	0 %
Neitropēnija	96,1 %	24,3 %	60,5 %	93,2 %	38,8 %	31,3 %
Limfopēnija	92,1 %	42,1 %	12,5 %	93,2 %	35,4 %	8,2 %
Trombocitopēnija	83,6 %	14,5 %	16,4 %	80,3 %	9,5 %	15,0 %

Procentu aprēķināšanai izmantotais saucējs ir to pacientu skaits, kuriem apskatītajā novērošanas periodā ir iegūti rezultāti vismaz 1 laboratoriskā izmeklējumā.

10. tabula. Novirzes hematoloģisko laboratorisko izmeklējumu rezultātos pacientiem, kas izatukšimabu lietoja kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu, salīdzinājumā ar karfilzomību un deksametazona kombinācijas lietotājiem (IKEMA)

Laboratoriskais rādītājs	Izatukšimabs + karfilzomībs + deksametazons (N = 177)			Karfilzomībs + deksametazons (N = 122)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Anēmija	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neitropēnija	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Limfopēnija	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombocitopēnija	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Īpatsvara aprēķinā saucējs ir to pacientu skaits, kuriem analizētajā novērojuma periodā tika veikts vismaz 1 laboratoriskais izmeklējums.

11. tabula. Hematoloģiskas laboratoriskās novirzes pacientiem, kuri saņēma izatukšimabu kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu salīdzinājumā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (IMROZ un TCD13983)

Laboratoriskais rādītājs	Izatukšimabs + bortezomībs + lenalidomīds + deksametazons (N = 336)			Bortezomībs + lenalidomīds + deksametazons (N = 181)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Anēmija	99,1 %	15,8 %	0 %	97,8 %	16,0 %	0 %
Limfopēnija	96,1 %	45,5 %	18,5 %	92,3 %	37,6 %	15,5 %
Trombocitopēnija	94,6 %	16,7 %	14,6 %	84,5 %	19,3 %	8,3 %
Neitropēnija	86,9 %	35,4 %	17,3 %	80,1 %	28,2 %	8,8 %

Procentu aprēķināšanai izmantotais saucējs ir pacientu skaits, kuriem apskatītajā novērošanas periodā ir iegūti rezultāti vismaz 1 laboratoriskā izmeklējumā.

CTCAE versija: 4.03.

12. tabula. Pētījuma GMMG-HD7 indukcijas periodā novērotās novirzes hematoloģisko laboratorisko izmeklējumu rezultātos pacientiem, kuri izatukšimabu saņēma kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu

Laboratoriskais rādītājs	Izatukšimabs + bortezomībs + lenalidomīds + deksametazons (N = 330)			Bortezomībs + lenalidomīds + deksametazons (N = 328)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Anēmija	80,0 %	1,6 %	0 %	79,7 %	0,9 %	0 %
Neitropēnija	30,9 %	3,1 %	2,8 %	22,9	2,5 %	1,9 %
Limfopēnija	54,4 %	15,6 %	2,2 %	67,4 %	18,7 %	5,1 %
Trombocitopēnija	21,6 %	0,6 %	0,9 %	20,3 %	0,3 %	0 %

Aprēķinot procentuālo daļu, noteicošais faktors ir to pacientu skaits, par kuriem pieejams vismaz viens paredzētajā novērošanas periodā iegūts laboratorisko analīžu rezultāts.

Gados vecāki pacienti

No visiem pacientiem, kuri piedalījās izatukšimaba klīniskajos pētījumos, 42,7 % (763 pacienti) bija jaunāki par 65 gadiem, 43,2 % (772 pacienti) bija 65-74 gadu vecumā, un 14,1 % (252 pacienti) bija vismaz 75 gadus veci. Gados vecāko pacientu grupā un jaunāko pacientu grupās novēroja drošuma atšķirības. Par ≥ 3 . pakāpes terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 64,7 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 79,7 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 76,6 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem, par 5. pakāpes terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 5,6 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 7,5 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 12,3 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Par nopietnām terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 46,7 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 59,3 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 61,1 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Par terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ terapija noteikti bija jāpārtrauc, ziņoja 6,4 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 14,4 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 15,9 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem.

Pētījumā IMROZ nav ziņots par 5. pakāpes terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām < 65 gadus veciem pacientiem, bet ziņoja 10,7 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 13,2 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Pētījumā GMMG-HD7 bija iekļauti tikai pacienti līdz 70 gadu vecumam. Ziņots, ka indukcijas periodā ≥ 3 . pakāpes terapijas izraisītas nevēlamas blakusparādības ir bijušas 59,7 % par 65 gadiem jaunāku pacientu un 77,8 % 65 gadus vecu un vecāku pacientu, terapijas izraisītas nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ terapija noteikti bijusi jāpārtrauc, ir bijušas 1,6 % par 65 gadiem jaunāku pacientu un 8,3 % 65 gadus vecu un vecāku pacientu, un 5. pakāpes terapijas izraisītas nevēlamas blakusparādības ir bijušas 0,8 % par 65 gadiem jaunāku pacientu un 2,8 % 65 gadus vecu un vecāku pacientu.

Imūngenitāte

Deviņos recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas (RRMM) klīniskajos pētījumos (N = 1023), lietojot izatukšimabu monoterapijā vai kombinētā terapijā, tai skaitā pētījumos ICARIA-MM un IKEMA, terapijas izraisītu antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies*; ADA) sastopamība bija < 2 %. ADA ietekme uz izatukšimaba farmakokinētiku, drošumu vai efektivitāti nav novērota. Trijos jaundiagnosticētas multiplās mielomas (*newly diagnosed multiple myeloma*; NDMM) klīniskajos pētījumos (N = 383), tai skaitā pētījumos IMROZ un GMMG-HD7, lietojot izatukšimabu kombinācijā ar, bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu, ADA sastopamība bija robežās no 9,1 līdz 21,6 %. Pētījumos IMROZ un GMMG-HD7 attiecīgi 60 % (15 no 25) pacientu un 50 % (4 no 8) pacientu ārstēšana bija izraisījusi neitralizējošo ADA rašanos. NDMM gadījumā attiecībā uz ADA pozitīvajiem pacientiem tika novērota zāļu iedarbības vājināšanās tendence. ADA ietekme uz izatukšimaba efektivitāti netika novērota. Tā kā ADA pozitīvo pacientu apakšgrupa bija maza, izdarīt secinājumus par drošumu nav iespējams.

Pediatriskā populācija

Ziņots, ka 2. fāzes vienas grupas pētījumā, kurā piedalījās 67 pediatriskie pacienti ar recidivējošu vai refraktāru akūtu limfoblastisku leikozi vai akūtu mieloīdu leikozi, un kuriem visiem tika vērtēts zāļu drošums, 79,1 % pacientu tika novērotas ar ārstēšanu saistītas ≥ 3 . pakāpes blakusparādības. Visbiežāk novērotās ar ārstēšanu saistītas ≥ 3 . pakāpes blakusparādības, kas radās > 10 % pacientu, bija febrila neitropēnija (41,8 %), septiskais šoks (11,9 %) un stomatīts (10,4 %). Izatuksimaba pievienošana ķīmijterapijas standartshēmām nemainīja paredzamo drošuma profilu, kas novērots, izmantojot ķīmijterapijas standartshēmas šajā pediatriskajā populācijā, un atbilda pētījumos ICARIA un IKEMA novērotajam izatuksimaba drošuma profilam pieaugušiem multiplās mielomas pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Pieredzes par izatuksimaba pārdozēšanu klīniskajos pētījumos nav. Klīniskajos pētījumos intravenozi ir ievadītas izatuksimaba devas līdz 20 mg/kg.

Ārstēšana

Specifisks antidots izatuksimaba pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāveic visi nepieciešamie pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATKĶ kods: L01FC02.

Darbības mehānisms

Izatuksimabs ir no IgG1 atvasināta monoklonāla antiViela, kas piesaistās pie CD38 receptora specifiska ekstracelulāra epitopa. CD38 ir transmembrānas glikoproteīns, kas lielā daudzumā atrodams uz multiplās mielomas šūnām.

In vitro izatuksimabs darbojas ar IgG Fc-atkarīgiem mehānismiem, kuri ietver no antivielām atkarīgu šūnu mediētu citotoksicitāti (ADCC; *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*), no antivielām atkarīgu šūnu fagocitozi (ADCP; *antibody dependent cellular phagocytosis*) un no komplementa atkarīgu citotoksicitāti (CDC; *complement dependent cytotoxicity*). Izatuksimabs var arī ierosināt audzēja šūnu bojāeju, inducējot apoptozi ar mehānismu, kas nav atkarīgs no Fc.

In vitro izatuksimabs bloķē kalciju mobilizējošās cikliskās ADF-ribozes (cADFR) sintēzi un hidrolīzi katalizējošā CD38 enzīmātisko aktivitāti. Izatuksimabs inhibē cADFR veidošanos no ekstracelulārā nikotīnāmīda adenīna dinukleotīda (NAD) multiplās mielomas šūnās.

In vitro izatuksimabs var aktivizēt dabiskās galētājšūnas bez CD38 pozitīvu mērķa audzēja šūnu klātbūtnes.

In vivo ar izatuksimaba monoterapiju ārstēto pacientu perifērajās asinīs novēroja kopējā CD16⁺ un CD56⁺ dabisko galētājšūnu, CD19⁺ B šūnu, CD4⁺ T šūnu un T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) absolūtā skaita samazināšanos.

Multiplās mielomas pacientiem izatuksimaba monoterapija inducēja T šūnu receptoru spektra klonālu ekspansiju, kas liecina par adaptīvu imūnās sistēmas atbildes reakciju.

Salīdzinājumā ar izatuksimaba lietošanu monoterapijā, izatuksimaba un pomalidomīda kombinācija *in vitro* pastiprina CD38 ekspresējošo multiplās mielomas šūnu līzi efektoršūnu ietekmē (ADCC) un tiešas audzēja šūnu nonāvēšanas rezultātā. *In vivo* eksperimenti ar dzīvniekiem, izmantojot cilvēka multiplās mielomas ksenotransplantāta modeli pelēs, pierādīja, ka izatuksimaba un pomalidomīda kombinācija palielina pretaudzēju aktivitāti salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu izatuksimabu vai pomalidomīdu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša un (vai) refraktāra multiplā mieloma

ICARIA-MM (EFC14335)

Izatuksimaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu vērtēja ICARIA-MM (EFC14335) pētījumā – daudzcentru, starptautiskā, randomizētā, atklātā 2 grupu 3. fāzes pētījumā pacientiem ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu. Pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz divas terapijas, tai skaitā lenalidomīdu un proteasomu inhibitoru, un slimība bija progresējusi iepriekšējās terapijas laikā vai 60 dienu laikā pēc iepriekšējās terapijas beigām. Pacientus ar primāri refraktāru slimību izslēdza no pētījuma.

Pavisam 307 pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu izatuksimabu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (Isa-Pd, 154 pacienti) vai pomalidomīdu un deksametazonu (Pd, 153 pacienti). Terapiju abās grupās lietoja 28 dienu ciklos līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Izatuksimabu 10 mg/kg ievadīja i.v. infūzijas veidā vienu reizi nedēļā pirmajā ciklā un turpmāk ik pēc divām nedēļām. Pomalidomīda 4 mg lietoja iekšķīgi vienreiz dienā no katra 28 dienu cikla 1. līdz 21. dienai. Deksametazonu (iekšķīgi/intravenozi) 40 mg devā (20 mg $\geq$ 75 gadus veciem pacientiem) ievadīja tikai katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās bija līdzīgs, ar dažām nelielām neatbilstībām. Pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazonā no 36 līdz 86 gadiem), 19,9 % pacientu bija $\geq$ 75 gadus veci. ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums 0 bija 35,7 % pacientu izatuksimaba grupā un 45,1 % salīdzinājuma terapijas grupā, 1 – 53,9 % pacientu izatuksimaba grupā un 44,4 % salīdzinājuma terapijas grupā, 2 – 10,4 % pacientu izatuksimaba grupā un 10,5 % salīdzinājuma terapijas grupā, HOPS vai astma anamnēzē bija 10,4 % pacientu izatuksimaba grupā un 10,5 % salīdzinājuma terapijas grupā, izatuksimaba un salīdzinājuma terapijas grupā bija iekļauti attiecīgi 38,6 % un 33,3 % pacientu ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min/1,73 m²). Atbilstoši Starptautiskajai Stadijas noteikšanas sistēmai (ISS; *International Staging System*) iekļaušanas brīdī pētījumā I stadija bija 37,5 % pacientu (41,6 % izatuksimaba grupā un 33,3 % salīdzinājuma terapijas grupā), II stadija – 35,5 % pacientu (34,4 % izatuksimaba grupā un 36,6 % salīdzinājuma terapijas grupā) un III stadija – 25,1 % pacientu (22,1 % izatuksimaba grupā un 28,1 % salīdzinājuma terapijas grupā). Kopumā 19,5 % pacientu (15,6 % izatuksimaba grupā un 23,5 % salīdzinājuma terapijas grupā) iekļaušanas brīdī pētījumā bija augsta riska hromosomālas patoloģijas; del(17p), t(4;14) un t(14;16) bija attiecīgi 12,1 % (9,1 % izatuksimaba grupā un 15,0 % salīdzinājuma terapijas grupā), 8,5 % (7,8 % izatuksimaba grupā un 9,2 % salīdzinājuma terapijas grupā) un 1,6 % pacientu (0,6 % izatuksimaba grupā un 2,6 % salīdzinājuma terapijas grupā).

Iepriekšējo terapijas līniju skaita mediāna bija 3 (diapazonā no 2 līdz 11). Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši proteasomu inhibitoru, visi pacienti iepriekš bija saņēmuši lenalidomīdu un 56,4 % pacientu iepriekš bija veikta cilmes šūnu transplantācija. Lielākā daļa pacientu (92,5 %) bija refraktāri pret lenalidomīdu, 75,9 % - pret proteasomu inhibitoru un 72,6 % - gan pret imūnmodulatoru, gan pret proteasomu inhibitoru, 59 % pacientu bija refraktāri pret lenalidomīdu pēdējās līnijas terapijā.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 41,0 nedēļa Isa-Pd grupā salīdzinājumā ar 24,0 nedēļām Pd grupā.

ICARIA-MM pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS; progression free survival*). *PFS* uzlabošanās izpaudās kā slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās ar Isa-Pd ārstētajiem pacientiem par 40,4 %.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 13. tabulā, un *PFS* un *OS Kaplan-Meier* līknes ir norādītas 1. un 2. attēlā.

13. tabula. Izatuksimaba efektivitāte kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu salīdzinājumā ar pomalidomīdu un deksametazonu multiplās mielomas ārstēšanā (ārstēt paredzēto pacientu analīze)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + pomalidomīds + deksametazons N = 154	Pomalidomīds + deksametazons N = 153
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^{a,b}		
Mediāna (mēneši) [95 % TI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Riska attiecība ^c [95 % TI]	0,596 [0,436-0,814]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^c	0,0010	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs^d		
Pacienti ar atbildes reakciju (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95 % TI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Izredžu attiecība salīdzinājumā ar salīdzinājuma terapiju [95 % eksaktais TI]	2,795 [1,715-4,562]	
p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^c	< 0,0001	
Stingrākiem kritērijiem atbilstoša pilnīga atbildes reakcija (sCR; <i>Stringent Complete Response</i>) + pilnīga atbildes reakcija (CR; <i>Complete Response</i>) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR; <i>Very Good Partial Response</i>) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Daļēja atbildes reakcija (PR; <i>Partial Response</i>) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR vai labāka atbildes reakcija n(%) [95 % TI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Izredžu attiecība salīdzinājumā ar salīdzinājuma terapiju [95 % eksaktais TI]	5,026 [2,514-10,586]	
p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^c	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums^{f,*}		
Mediāna mēnešos [95 % TI] ^g	13,27 [10,612-NS]	11,07 [8,542-NS]

^a *PFS* rezultātus vērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas vērtēšanas komiteja, pamatojoties uz centrālās laboratorijas datiem par M-proteīnu un centralizētu radioloģisko izmeklējumu pārskatu, izmantojot Starptautiskās Mielomas darba grupas (*IMWG; International Myeloma Working Group*) kritērijus.

^b Pacienti, kuriem pirms analīzes noslēguma datuma vai nākamās pretmielomas terapijas sākšanas datuma slimība nebija progresējusi un nebija iestājusies nāve, tika cenzēti tajā datumā no turpmāk minētajiem, kas iestājās pirmais – pēdējā derīgā slimības izvērtējuma datumā, kurā tika konstatēts, ka slimība nav progresējusi, un kas tika veikts pirms nākamās pretmielomas terapijas uzsākšanas (ja tāda vispār tika sākta), vai analīzes noslēguma datumā.

^c Stratificēts pēc vecuma (< 75 gadi salīdzinājumā ar ≥ 75 gadiem) un iepriekšējo terapijas līniju skaita (2 vai 3 salīdzinājumā ar > 3) atbilstoši IRT.

^d sCR, CR, VGPR un PR vērtēja IRC, izmantojot IMWG atbildes reakcijas kritērijus.

^e Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^f Atbildes reakcijas ilgums tika noteikts pacientiem, kuriem bija panākta vismaz daļēja atbildes reakcija ($\geq$ PR) (93 pacientiem izatukšimaba grupā un 54 pacientiem salīdzinājuma terapijas grupā). Atbildes reakcijas ilguma *Kaplan-Meier* aprēķins.

^g TI *Kaplan-Meier* rādītājus aprēķina, izmantojot dzīvildzes funkcijas log-log transformāciju un *Brookmeyer* un *Crowley* metodes.

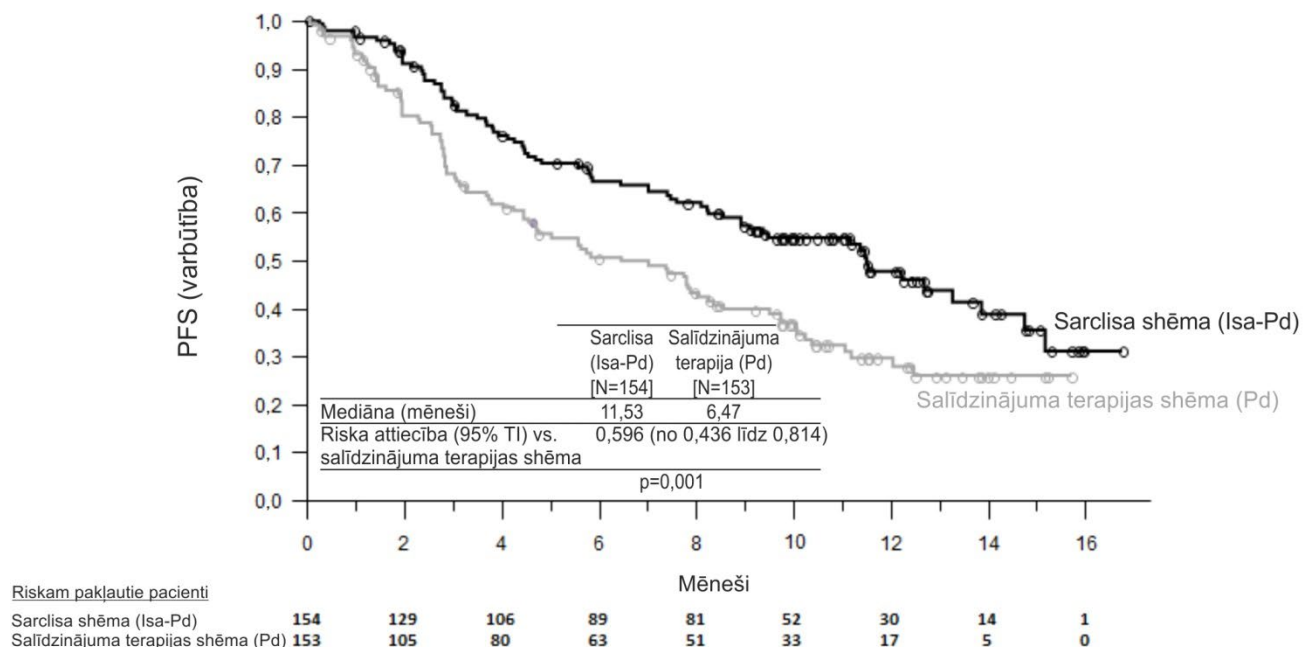
*Datu apkopošanas datums 2018. gada 11. oktobris. Novērošanas laika mediāna = 11,60 mēneši. RA < 1 liecina par labu Isa-Pd shēmas grupai.

NS: nav sasniegts.

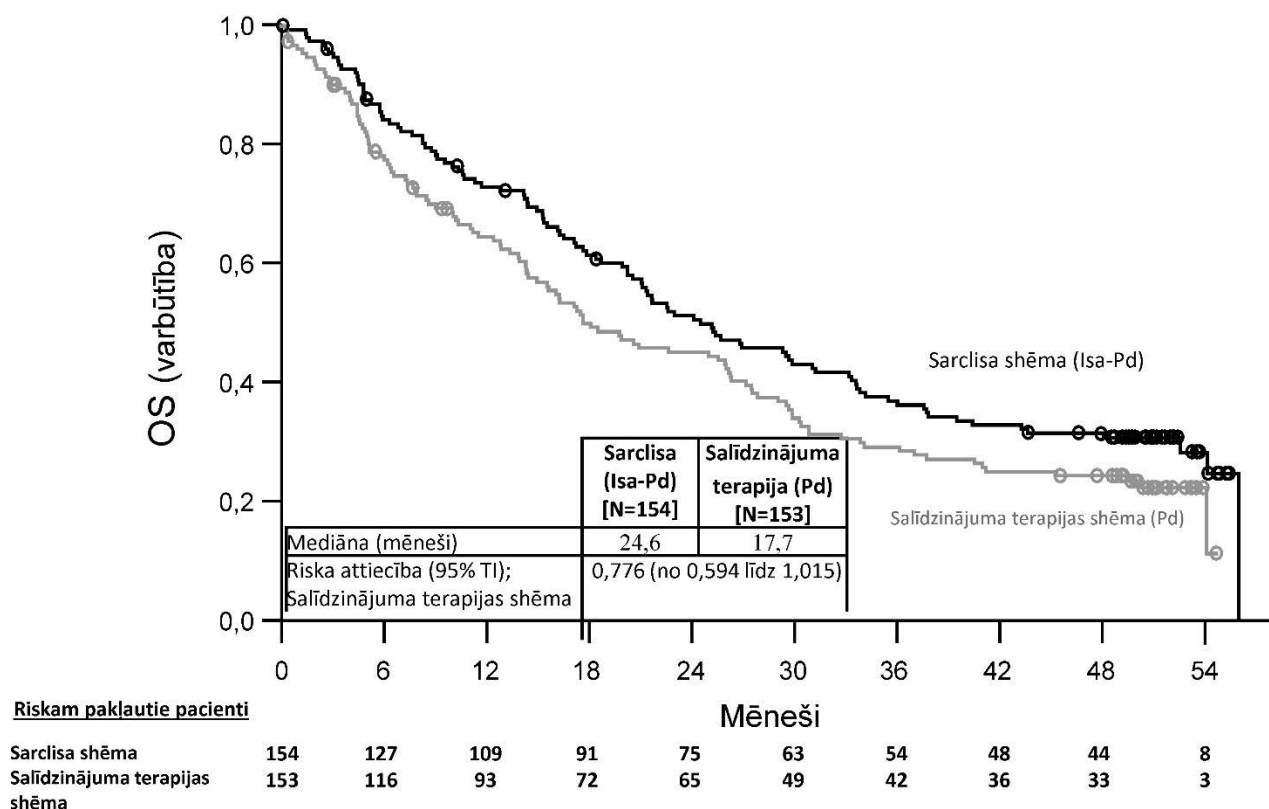
Pacientiem ar augsta riska citoģenētiskiem rezultātiem (centrālās laboratorijas vērtējumā) PFS mediāna bija 7,49 (95 % TI: no 2,628 līdz NC) Isa-Pd grupā un 3,745 (95 % TI: no 2,793 līdz 7,885) Pd grupā (RA = 0,655; 95 % TI: 0,334-1,283). PFS uzlabošanās Isa-Pd grupā novēroja arī $\geq$ 75 gadus veciem pacientiem (RA = 0,479; 95 % TI: 0,242-0,946), pacientiem ar III stadiju pēc ISS klasifikācijas iekļaušanas brīdī pētījumā (RA = 0,635; 95 % TI: 0,363-1,110), pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 60 ml/min/1,73 m² (RA = 0,502; 95 % TI: 0,297-0,847) sākotnējā stāvoklī, pacientiem, kuriem iepriekš veiktas > 3 terapijas līnijas (RA = 0,590; 95 % TI: 0,356-0,977), pacientiem, kuri bija refraktāri pret iepriekšējo ārstēšanu ar lenalidomīdu (RA = 0,593; 95 % TI: 0,431-0,816) vai proteasomu inhibitoru (RA = 0,578; 95 % TI: 0,405-0,824) un tiem, kuri bija refraktāri pret lenalidomīdu pēdējā terapijas līnijā pirms iekļaušanas pētījumā (RA = 0,601; 95 % TI: 0,436-0,828). Lai izdarītu secinājumus par Isa-Pd efektivitāti pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar daratumumabu (1 pacients izatukšimaba grupā un nav tādu pacientu salīdzinājuma terapijas grupā), dati nav pietiekami.

Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai pacientiem ar atbildes reakciju bija 35 dienas Isa-Pd grupā un 58 dienas Pd grupā. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 52,44 mēneši, kopējā dzīvildzes mediāna bija 24,57 mēneši Isa-Pd grupā un 17,71 mēnesis Pd grupā (RA = 0,776, 95 % TI 0,594 līdz 1,015).

1. attēls. PFS Kaplan-Meier līknes – ITT populācija – ICARIA-MM (IRC vērtējums)



2. attēls. OS Kaplan-Meier līknes – ITT populācija – ICARIA-MM



Datu vākšanas beigu datums – 2023. gada 7. februāris.

ICARIA-MM (EFC14335) pētījumā izatuksimaba infūzijai tika izmantots atkarībā no ķermeņa masas aprēķināts tilpums. Nemainīga tilpuma infūzijas metode, kas aprakstīta 4.2. apakšpunktā, tika vērtēta TCD14079 pētījuma B daļā, un farmakokinētikas simulācijas apliecināja, ka farmakokinētika, infūzijai izmantojot pēc pacienta ķermeņa masas aprēķinātu tilpumu vai nemainīgu 250 ml tilpumu, atšķirās ļoti maz (skatīt 5.2. apakšpunktu). TCD14079 pētījuma B daļā nebija jaunu drošuma signālu vai efektivitātes un drošuma atšķirību salīdzinājumā ar ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Izatuksimaba efektivitāte un drošums kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu tika vērtēts pētījumā IKEMA (EFC15246), kas bija daudzcentru, starptautisks, randomizēts, nemaskēts, divu grupu 3. fāzes pētījums par pacientiem ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu. Pacienti iepriekš bija saņēmuši no vienas līdz trim terapijām. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar primāri refraktāru slimību, kas iepriekš terapijā bija saņēmuši karfilzomību vai iepriekš bija refraktāri pret terapiju ar anti-CD38 monoklonālo antivielu. Pavisam 302 pacienti tika randomizēti grupās attiecībā 3:2 terapijai vai nu ar izatuksimabukombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu (Isa-Kd, 179 pacienti), vai arī terapijai ar karfilzomību un deksametazonu (Kd, 123 pacienti). Abās grupās terapija tika ievadīta 28 dienu ciklos līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte. Izatuksimaba 10 mg/kg deva tika ievadīta i.v. infūzijas veidā pirmā cikla laikā vienu reizi nedēļā, bet turpmāk – katru otro nedēļu. Karfilzomibs 20 mg/m² devā i.v. infūzijas veidā tika ievadīts 1. cikla 1. un 2. dienā; 56 mg/m² devā – 1. cikla 8., 9., 15. un 16. dienā un 56 mg/m² devā – katra turpmākā 28 dienu cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā. Deksametazons (izatuksimaba un/vai karfilzomiba infūzijas dienās i.v., bet pārējās dienās p.o.) 20 mg devā tika lietots katra 28 dienu cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā.

Sākotnējā stāvoklības terapijas grupas pēc demogrāfiskā un slimības raksturojuma kopumā bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: 33-90), 8,9 % pacientu bija vecumā no 75 gadiem. Vērtējums 0 ECOG FS skalā bija 53,1 % pacientu Isa-Kd grupā un 59,3 % pacientu Kd grupā, vērtējums 1 - 40,8 % pacientu Isa-Kd grupā un 36,6 % pacientu Kd grupā, vērtējums 2 - 5,6 %

pacientu Isa-Kd grupā un 4,1 % pacientu Kd grupā, bet vērtējums 3 - 0,6 % pacientu Isa-Kd grupā un 0 % pacientu Kd grupā. To pacientu īpatsvars, kuriem bija nieru darbības traucējumi ($\text{aGF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Isa-Kd grupā bija 24,0 %, bet Kd grupā – 14,6 %. Atbilstoši Starptautiskajai stadijas noteikšanas sistēmai (ISS; *The International Staging System*) slimība I stadijā pētījumā sākumā bija 53,0 %, II stadijā – 31,1 %, bet III stadijā – 15,2 % pacientu. Atbilstoši pārskatītajai ISS (R-ISS; *The Revised-ISS*) slimība I stadijā pētījuma sākumā bija 25,8 %, II stadijā - 59,6 %, bet III stadijā – 7,9 % pacientu. 24,2 % pacientiem, iestājoties pētījumā, bija augsta riska hromosomu aberācijas; del(17p), t(4;14), t(14;16) tika noteiktas attiecīgi 11,3 %, 13,9 % un 2,0 % pacientu. 42,1 % pacientu tika konstatēta arī aberācija gain(1q21).

Iepriekš saņemto terapijas līniju skaita mediāna bija 2 (diapazons: 1-4), un 44,4 % pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 terapijas līniju. Visā pētījuma populācijā 89,7 % pacientu iepriekš bija lietojuši proteasomu inhibitorus, 78,1 % – imūnmodulatorus (to vidū 43,4 % pacientu iepriekš bija lietojuši lenalidomīdu), bet 61,3 % pacientu iepriekš bija veikta cilsšūnu transplantācija. Visā pētījumā 33,1 % pacientu slimība bija refraktāra pret iepriekš lietotajiem proteasomu inhibitoriem, 45,0 % pacientu - pret iepriekš lietotiem imūnmodulatoriem (to vidū 32,8 % pacientu – pret lenalidomīdu), bet 20,5 % pacientu slimība bija refraktāra gan pret proteasomu inhibitoru, gan pret imūnmodulatoru.

Terapijas ilguma mediāna Isa-Kd grupā bija 80,0 nedēļas, bet Kd grupā – 61,4 nedēļas.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā IKEMA bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Ar novērošanas laika mediānu 20,73 mēneši primārā PFS analīzē uzrādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos, kas atspoguļoja slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 46,9 % pacientiem Isa-Kd grupā salīdzinājumā ar Kd grupu.

Efektivitātes rezultāti ir attēloti 14. tabulā, bet *Kaplan-Meier* PFS un OS līknes ir redzamas 3. un 4. attēlā.

14. tabula. Izatuksimaba, karfilzomiba un deksametazona kombinētās terapijas efektivitāte salīdzinājumā ar karfilzomiba un deksametazona kombināciju multiplās mielomas pacientiem (analīze ārstēt paredzēto [ITT] pacientu populācijā)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + karfilzomibs + deksametazons N = 179	Karfilzomibs + deksametazons N = 123
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^a Mediāna (mēneši) [95 % TI] Riska attiecība ^b [99 % TI] p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^b	NS [NS -NS] 0,531 [0,318-0,889] 0,0013	19,15 [15,77-NS]
Kopējais atbildes reakcijas īpatsvars^c Pret terapiju reaģējušie pacienti (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % TI] ^d p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^b Pilnīga atbildes reakcija (CR; <i>complete response</i>) Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR; <i>Very Good Partial Response</i>) Daļēja atbildes reakcija (PR; <i>Partial Response</i>)	86,6 % [0,8071-0,9122] 0,3859 39,7 % 33,0 % 14,0 %	82,9 % [0,7509-0,8911] 27,6 % 28,5 % 26,8 %
VGPR vai labāka atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR) [95 % TI] ^d p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^{b-e} CR^f [95 % TI] ^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]
Nenosakāmas minimālās atlieku slimības īpatsvars^g [95 % TI] ^d P vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^{b-e}	29,6 % [0,2303-0,3688] 0,0008	13,0 % [0,0762-0,2026]
Atbildes reakcijas ilgums^h *(PR vai labāka atbildes reakcija) Mediāna, mēneši [95 % TI] ⁱ Riska attiecība ^b [95 % TI]	NS [NS -NS] 0,425 [0,269-0,672]	NS [14,752-NS]

^a PFS rezultātus izvērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas komiteja (IRC; *Independent Response Committee*), pamatojoties uz centralizētā laboratorijā noteiktu M-proteīna līmeni un radioloģiskās attēldiagnostikas rezultāta centralizētu pārskatu saskaņā ar Starptautiskās Mielomas darba grupas (IMWG; *The International Myeloma Working Group*) kritērijiem.

^b Stratificēts pēc iepriekš saņemto terapijas līniju skaita (1 vai > 1) un stadiju pēc R-ISS (I un II vai III, vai nav noteikta) atbilstoši IRT.

^c sCR, CR, VGPR un PR noteica IRC atbilstoši IMWG atbildes reakciju kritērijiem.

^d Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^e Nomināla p vērtība.

^f Tests attiecībā uz CR tiks veikts galīgajā analīzē.

^g Pamatojoties uz jutības līmeni 10⁻⁵ atbilstoši NGS rezultātiem ITT populācijā.

^h Pamatojoties uz pacientiem ar atbildes reakciju ITT populācijā. Atbildes reakcijas ilguma aplēses pēc *Kaplan-Meier*.

ⁱ *Kaplan-Meier* aplēšu TI ir aprēķināti, izmantojot dzīvildzes funkcijas *log-log* transformāciju un *Brookmeyer* un *Crowley* metodes.

* Datu ievākšanas beigu datums – 2020. gada 7. februāris. Novērošanas ilguma mediāna = 20,73 mēneši. $HR < 1$ liecina par labu Isa-Kd grupai.
NS, nav sasniegts.

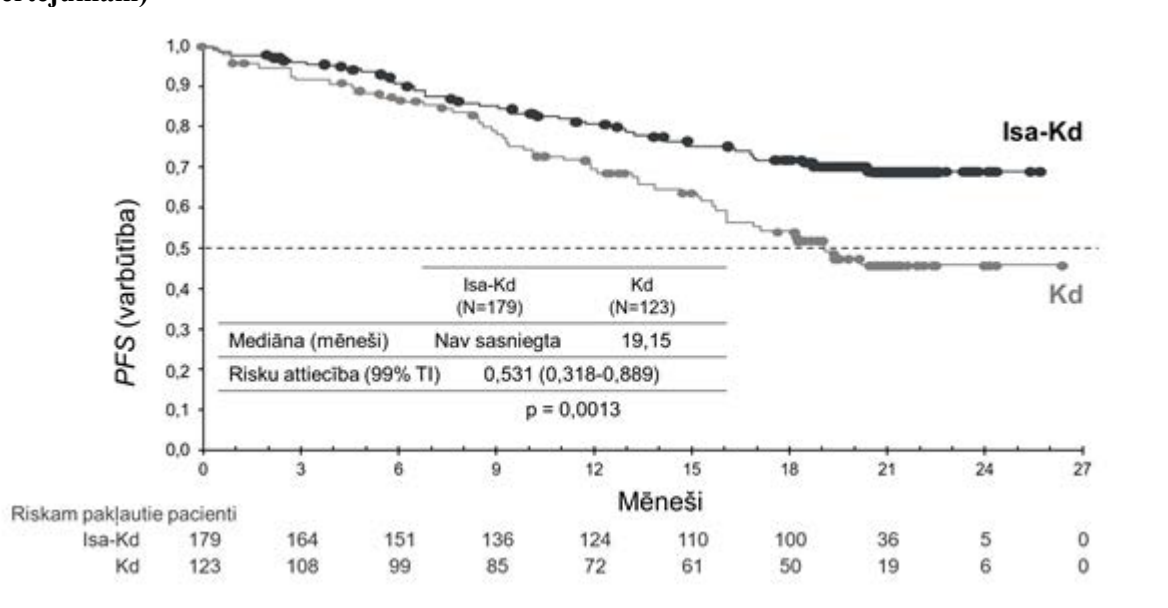
Isa-Kd grupā *PFS* palielināšanās tika novērota pacientiem ar augsta riska citoģenētiskajām aberācijām (noteikšana centralizētā laboratorijā, $RA = 0,724$; 95 % TI : 0,361-1,451), pacientiem ar hromosomu aberāciju gain(1q21) ($RA = 0,569$; 95 % TI : 0,330-0,981), pacientiem no 65 gadu vecuma ($RA = 0,429$; 95 % TI : 0,248-0,742), pacientiem ar aGfA (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² ($RA = 0,273$; 95 % TI : 0,113-0,660) sākotnējā stāvoklī, pacientiem ar > 1 iepriekš saņemtu terapijas līniju ($RA = 0,479$; 95 % TI : 0,294-0,778), pacientiem, kuriem, iestājoties pētījumā, bija slimības III stadija pēc ISS ($RA = 0,650$; 95 % TI : 0,295-1,434), un pacientiem ar refraktāru slimību pret iepriekšēju terapiju ar lenalidomīdu ($RA = 0,598$; 95 % TI : 0,339-1,055).

Jutības analizē, neveicot cenzēšanu pēc turpmāk saņemtas terapijas pret mielomu, *PFS* mediāna Isa-Kd grupā netika sasniegta (NS), bet Kd grupā tā bija 19,0 mēneši (95 % TI : 15,38-NS) ($RA=0,572$; 99 % TI : 0,354-0,925, $p = 0,0025$).

Lai izdarītu secinājums par Isa-Kd efektivitāti pacientiem, kas iepriekš terapijā saņēmuši daratumumabu, nebija pieejams pietiekami daudz datu (1 pacients izatukšimaba grupā un nebija neviena pacienta salīdzināmās terapijas grupā).

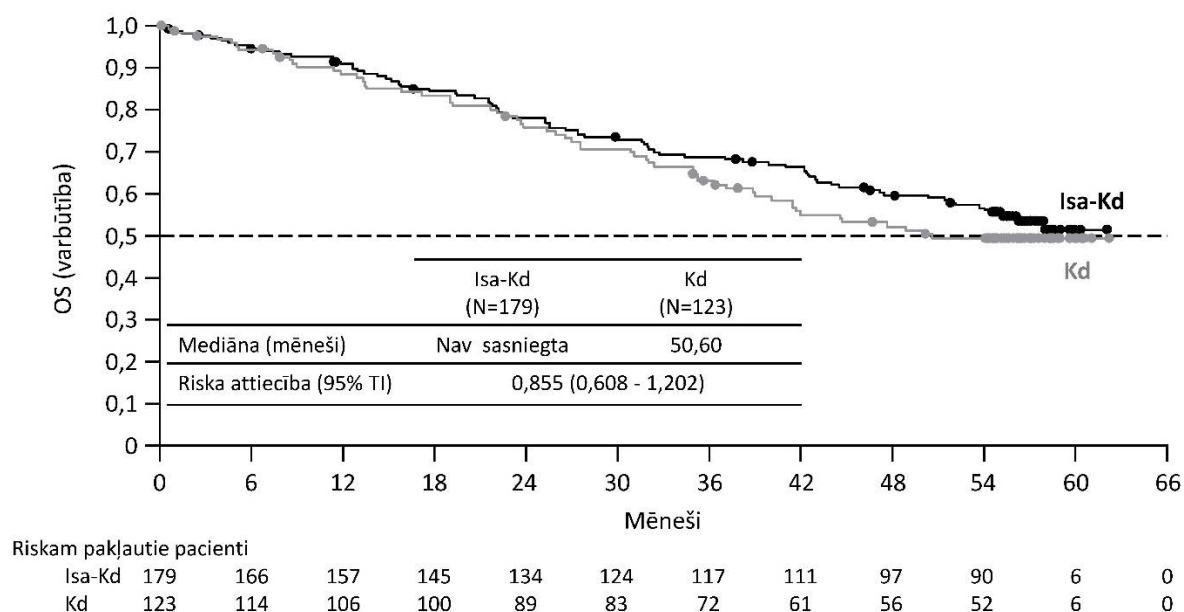
Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcija Isa-Kd grupā bija 1,08 mēneši, bet Kd grupā – 1,12 mēneši. Laika mediāna līdz nākamā mielomas ārstēšanas veida izmantošanas uzsākšanai bija 43,99 mēneši Isa-Kd grupā un 25,00 mēneši Kd grupā ($RA = 0,583$, 95 % TI : 0,429-0,792).

3. attēls. Kaplan-Meier *PFS* līknes – ITT populācija – pētījums IKEMA (atbilstoši IRC vērtējumam)



Datu ievākšanas beigu datums – 2020. gada 7. februāris.

4. attēls. Kaplan-Meier OS līknes – ITT populācija – pētījums IKEMA



Datu vākšanas beigu datums – 2023. gada 7. februāris.

No pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī aGFĀ (MDRD) bija $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pilnīga nieru atbildes reakcija ($\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \geq 1$ izmeklējumā pēc pētījuma sākuma) tika novērota 52,0 % (13/25) pacientu Isa-Kd grupā un 30,8 % (4/13) pacientu Kd grupā. Noturīga pilnīga nieru atbildes reakcija (≥ 60 dienas) radās 32,0 % (8/25) pacientu Isa-Kd grupā un 7,7 % (1/13) pacientu Kd grupā. No 4 pacientiem Isa-Kd grupā un 3 pacientiem Kd grupā, kuriem sākotnējā stāvoklī bija smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ (MDRD) no > 15 līdz $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), minimāla nieru atbildes reakcija (no ≥ 30 līdz $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \geq 1$ izmeklējumā pēc pētījuma sākuma) tika novērota 100 % pacientu Isa-Kd grupā un 33,3 % pacientu Kd grupā.

Galīgā PFS analīze, pamatojoties uz novērošanas laika mediānu 43,96 mēneši, uzrādīja PFS mediānu 35,65 mēneši Isa-Kd grupā, salīdzinot ar 19,15 mēnešiem Kd grupā, ar riska attiecību 0,576 (95,4 % TI: 0,418 līdz 0,792). Galīgā pilnīga atbildes reakcija, kas noteikta, izmantojot validētu izatuksimabam specifisku IFE testu (*Sebia Hydrashift*) (skatīt 4.5. apakšpunktu), bija 44,1 % Isa-Kd grupā, salīdzinot ar 28,5 % Kd grupā, ar izredžu attiecību 2,094 (95 % TI: 1,259 līdz 3,482, salīdzinošais $p = 0,0021$). Isa-Kd grupā 26,3 % pacientu sasniedza negatīvu MRD un CR, salīdzinot ar 12,2 % Kd grupā ar izredžu attiecību 2,571 (95 % TI: 1,354 līdz 4,882, salīdzinošais $p = 0,0015$). Pēc novērošanas ar ilguma mediānu 56,61 mēnesis, kopējās dzīvildzes mediāna Isa-Kd grupā netika sasniegta (95 % TI: 52,172 līdz NS) un bija 50,60 mēneši Kd grupā (95 % TI: 38,932 līdz NS) (RA = 0,855, 95 % TI: 0,608-1,202).

Jaundiagnosticēta multiplā mieloma

IMROZ (EFC12522)

Izatuksimaba un bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte un drošums ir vērtēts starptautiskā, randomizētā, atklātā, divu grupu 3. fāzes daudzcentru pētījumā IMROZ (EFC12522) pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu (NDMM), kuriem nebija piemērota cilmes šūnu transplantācija. No pētījuma tika izslēgti pacienti vecāki par 80 gadiem un pacienti ar blakusslimībām, kuru dēļ, pamatojoties uz pētnieka medicīnisko novērtējumu, pacientiem ar NDMM nevar veikt transplantācijas procedūras (piemēram, plaušu slimībām vai koronāro sirds slimību).

Kopumā 446 pacienti tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu vai nu izatuksimabu kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-VRd, 265 pacienti), vai bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (VRd, 181 pacients), ko abās grupās ievadīja četros 42 dienu ciklos indukcijas

periodā. Pēc 4. cikla pabeigšanas pacienti, sākot no 5. cikla, uzsāka nepārtrauktu ārstēšanas periodu ar 28 dienu cikliem līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Nepārtrauktas ārstēšanas periodā Isa-VRd grupas pacienti saņēma izatuksimabu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-Rd), un VRd grupas pacienti saņēma lenalidomīdu un deksametazonu (Rd).

Indukcijas periodā (1.-4. cikls, 42 dienu cikls) 10 mg/kg izatuksimaba ievadīja i.v. infūzijas veidā 1. cikla 1., 8., 15., 22. un 29. dienā un 2.-4. cikla 1., 15. un 29. dienā. Bortezomibu 1,3 mg/m² ievadīja subkutāni katra cikla 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. Lenalidomīdu 25 mg dienā lietoja iekšķīgi katra cikla 1.-14. un 22.-35. dienā. Deksametazonu (i.v. izatuksimaba infūziju dienās un iekšķīgi pārējās dienās) 20 mg dienā lietoja katra cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. un 33. dienā, bet ≥ 75 gadus veciem pacientiem to lietoja katra cikla 1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29. un 32. dienā.

Nepārtrauktas ārstēšanas periodā (sākot no piektā 28 dienu cikla) 10 mg/kg izatuksimaba ievadīja i.v. infūzijas veidā 5.-17. cikla 1. un 15. dienā un, sākot ar 18. ciklu, katra cikla 1. dienā. Lenalidomīdu 25 mg dienā lietoja iekšķīgi katra cikla 1.-21. dienā. Deksametazonu (i.v. izatuksimaba infūziju dienās un iekšķīgi pārējās dienās) 20 mg dienā lietoja katra cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī abās terapijas grupās bija līdzīgs. Pacientu vecuma mediāna bija 72 gadi (60-80 gadi), un 26 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci. ECOG FS 0 bija 46,4 % pacientu Isa-VRd grupā un 43,6 % pacientu VRd grupā, 1 bija 42,3 % Isa-VRd grupā un 45,9 % VRd grupā, 2 bija 10,9 % Isa-VRd grupā un 10,5 % VRd grupā, un 3 bija 0,4 % Isa-VRd grupā un 0 % VRd grupā. Pacientu īpatsvars ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²), bija 24,9 % Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 34,3 % VRd grupā. Pētījuma sākumā 24,9 % pacientu slimība bija 1. stadijā, 61,5 % pacientu 2. stadijā, un 10,2 % pacientu 3. stadijā saskaņā ar pārskatīto Starptautisko Stadijas noteikšanas sistēmu (*Revised International Staging System*; R-ISS). Pētījuma sākuma kopumā 15,1 % pacientu bija augsta riska hromosomu patoloģijas – del(17p), t(4;14) un t(14;16) bija attiecīgi 5,7 %, 7,9 % un 1,9 % pacientu, turklāt 35,8 % pacientu bija 1q21+.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 53,2 mēneši Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 31,3 mēnešiem VRd grupā.

Pētījumā IMROZ primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna 59,73 mēneši, iepriekš plānotā otrā PFS starpposma analizē ir novērota statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās, kas ir par 40,4 % mazāks slimības progresēšanas vai nāves risks pacientiem, kuri ārstēti ar Isa-VRd, salīdzinājumā ar VRd ārstētajiem pacientiem.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 15. tabulā, un PFS *Kaplan-Meier* līknes ir norādītas 5. attēlā.

15. tabula.* Izatuksimaba, bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte salīdzinājumā ar bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombināciju jaundiagnosticētas multiplās mielomas pacientiem, kuri nav piemēroti transplantācijai (analīze ārstēt paredzēto [ITT] pacientu populācijā)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons N = 265	Bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons N = 181
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^a Mediāna (mēneši) (95 % TI) Riska attiecība ^b (98,5 % TI) p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^b	NS (NS–NS) 0,596 (0,406–0,876) 0,0009	54,34 (45,21–NS)
CR vai labāka atbildes reakcija (sCR un CR) (95 % TI) ^c p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^b	74,7 % (0,6904–0,7984) 0,0160	64,1 % (0,5664–0,7107)
Negatīva minimālā atlieku slimība^d un CR (95 % TI) ^c p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^b	55,5 % (0,4927–0,6155) 0,0026	40,9 % (0,3365–0,4842)
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs^e Reaģējošie pacienti (sCR + CR + VGPR + PR) (95 % TI) ^c	91,3 % (0,8726–0,9442)	92,3 % (0,8736–0,9571)
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	10,9 %	5,5 %
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	63,8 %	58,6 %
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	14,3 %	18,8 %
Daļēja atbildes reakcija (PR)	2,3 %	9,4 %

^a PFS rezultātus izvērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas komiteja, pamatojoties uz centralizētā laboratorijā noteiktu M-proteīna līmeni un radioloģiskās attēldiagnostikas rezultāta centralizētu pārskatu saskaņā ar Starptautiskās Mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group*; IMWG) kritērijiem.

^b Stratificēts pēc vecuma (< 70 gadi salīdzinājumā ar ≥ 70 gadiem) un pārskatītās Starptautiskās Stadijas noteikšanas sistēmas (R-ISS) noteiktās slimības stadijas (1. vai 2. stadija salīdzinājumā ar 3. vai neklasificētu stadiju) atbilstoši IRT.

^c Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^d Pamatojoties uz sensitivitātes līmeni 10⁻⁵ atbilstoši NGS rezultātiem ITT populācijā.

^e sCR, CR, VGPR un PR noteica IRC atbilstoši IMWG atbildes reakciju kritērijiem. Rezultāti ir interpretējami aprakstoši.

*Datu apkopošanas beigu datums – 2023. gada 26. septembris. Novērošanas ilguma mediāna bija 59,73 mēneši. NS – nav sasniegts.

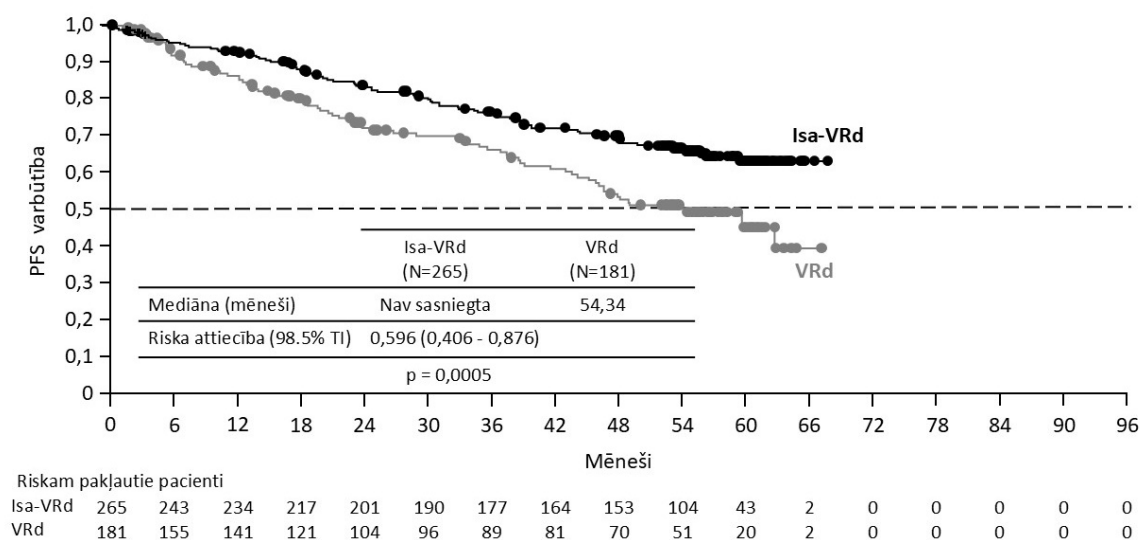
PFS uzlabošanas Isa-VRd grupā apstiprināja sensitivitātes analīžu rezultāti, un tā tika novērota lielākajā daļā pacientu apakšgrupu, tai skaitā pacientiem ar 1q21+ hromosomu patoloģiju (RA = 0,407; 95 % TI 0,253–0,653), ≥ 70 gadus vecajiem pacientiem (RA = 0,671, 95 % TI 0,463–0,972), pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī aGfā (MDRD) bija < 60 ml/min/1,73 m² (RA = 0,63; 95 % TI 0,371–1,068), un pacientiem ar ECOG FS > 1 (RA = 0,606; 95 % TI 0,246–1,493).

NGS MRD negativitāti (jutības robežvērtība bija 10⁻⁵) sasniedza 58,1 % pacientu Isa-VRd grupā, un laika mediāna līdz pirmajam NGS MRD negativitātes gadījumam bija 196,5 dienas (87–1834 dienas).

NGS MRD negativitāti (jutības robežvērtība bija 10^{-5}) sasniedza 43,6 % pacientu VRd grupā, un laika mediāna līdz pirmajam NGS MRD negativitātes gadījumam bija 197,0 dienu (107–1512 dienas). Noturīga vismaz 12 mēnešus ilga NGS MRD negativitāte tika novērota 46,8 % pacientu Isa-VRd grupā un 24,3 % pacientu VRd grupā.

Laika mediāna līdz slimības progresēšanai Isa-VRd grupā netika sasniegta, un tā bija 59,70 mēneši (95 % TI 48,164-NS) VRd grupā (RA = 0,414; 95 % TI 0,286-0,598). Atbildes reakcijas ilguma mediāna Isa-VRd grupā netika sasniegta, un tā bija 58,25 mēneši (95 % TI 44,583-NS) VRd grupā. Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 1,51 mēnesis Isa-VRd grupā un 1,48 mēneši VRd grupā. Isa-VRd grupā pētāmo zāļu lietošana tika pārtraukta 52,1 % pacientu, un 14,3 % pacientu tā tika pārtraukta slimības progresēšanas dēļ. VRd grupā pētāmo zāļu lietošana tika pārtraukta 75,7 % pacientu, un 37 % pacientu tā tika pārtraukta slimības progresēšanas dēļ. Laika mediāna līdz nākamā mielomas ārstēšanas veida uzsākšanai Isa-VRd grupā netika sasniegta, un VRd grupā tā bija 63,57 mēneši (RA = 0,376, 95 % TI 0,265-0,534). Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta nevienā terapijas grupā. Pamatojoties uz kopējās dzīvildzes datu aprakstošās analīzes rezultātiem, VRd grupā bija nomiruši 26 % pacientu un VRd grupā 32,6 % pacientu (RA = 0,776, 99,97 % TI 0,407-1,48).

5. attēls. PFS Kaplan-Meier līknes pētījuma IMROZ ITT populācijā (saskaņā ar IRC novērtējumu)



Datu ievākšanas beigu datums – 2023. gada 26. septembris.

Pētījums GMMG-HD7 (IIT 15403)

Izatuksimaba un bortezomība, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte un drošums cilmes šūnu transplantācijai piemērotiem pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu ir vērtēts prospektīvā, randomizētā nemaskētā 3. fāzes pētījumā ar divām grupām, kuru veica vācu valodā runājoša mielomas ārstēšanas daudzcentru grupa (*German-Speaking Myeloma Multicenter Group*, GMMG). Pacientu piemērotība ASCT galvenokārt tika vērtēta, pamatojoties uz pacientu vecumu (< 70 gadu) vai blakusslimībām, kuru dēļ pacientam varētu nebūt atļauta lielu zāļu devu lietošana kopā ar autologo šūnu transplantāciju. Pētījumam bija divas daļas. 1. daļā notika indukcijas terapija un tās intensificēšana, un 2. daļā (šī fāze pašlaik turpinās) pacienti saņem balstterapiju. Ir aprakstīti 1. daļā iegūtie rezultāti.

Kopumā 662 pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti, lai saņemtu vai nu izatuksimaba, bortezomība, lenalidomīda un deksametazona kombināciju (Isa-VRd shēmu, 331 pacients), vai bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (VRd shēmu, 331 pacients), abu grupu pacientiem indukcijas terapijai

izmantojamās zāles ievadot triju 42 dienu ciklu veidā (1.–3. ciklā). Pēc 3. cikla pacienti saņēma intensificētu standartterapiju, tajā skaitā tika izdarīta ASCT. Pacientiem, kuriem netika novērota CR vai bija liels risks, 2–3 mēnešus pēc pirmās ASCT tā tika atkārtota. 2. daļā pirms balstterapijas uzsākšanas pacientus vēlreiz attiecībā 1:1 randomizēja, lai saņemtu vai nu izatuksimaba un lenalidomīda kombināciju, vai tikai lenalidomīdu. Balstterapijas līdzekļus ievadīja 28 dienu ciklu veidā ne ilgāk kā trīs gadus līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei – atkarībā no tā, kas bija vispirms. Abu terapijas grupu pacienti tikai balstterapijas 1. ciklā saņēma deksametazonu.

Indukcijas periodā pacientiem i.v. infūzijas veidā 10 mg/kg izatuksimaba ievadīja 1. cikla 1., 8., 15., 22. un 29. dienā un 2.–3. cikla 1., 15. un 29. dienā. 1,3 mg/m² bortezomība subkutāni ievadīja katra cikla 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 25 mg lenalidomīda dienā iekšķīgi lietoja katra cikla 1.–14. un 22.–35. dienā. 20 mg deksametazona dienā (i.v. izatuksimaba infūziju dienās un iekšķīgi pārējās dienās) lietoja katra cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. un 33. dienā.

Pētījuma sākumā pacientu demogrāfiskais raksturojums un slimības īpašības (Isa-VRd un VRd grupā) kopumā bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 59,5 gadi (26–70 gadi), un 23,9% pacientu bija ≥ 65 gadus veci. To pacientu daļa, kuriem bija nieru darbības traucējumi (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²), bija 19,7 % Isa-VRd grupā pret 17,7 % VRd grupas pacientu. Pētījuma sākumā saskaņā ar slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (*International Staging System*, ISS) 41,4 % pacientu slimība bija 1. stadijā, 36,9 % pacientu 2. stadijā, un 21,8 % pacientu 3. stadijā. Pētījuma sākumā saskaņā ar pārskatīto slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (*Revised International Staging System*, R-ISS) 26,6% pacientu slimība bija 1. stadijā, 61% pacientu 2. stadijā, un 8% pacientu 3. stadijā. Pētījuma sākumā 18,7% pacientu kopumā bija liels hromosomu anomāliju risks – del(17p), t(4;14) un t(14;16) mutācijas bija attiecīgi 8,9%, 10,1% un 2,6% pacientu. Turklāt 32,9% pacientu bija 1q21+ mutācijas.

Isa-VRd un VRd grupās indukcijas terapijas ilguma mediāna bija 18 nedēļas. 1. daļas (indukcijas terapijas un tās intensificēšanas) ilguma mediāna bija 45,4 nedēļas Isa-VRd grupā un 45,1 nedēļa VRd grupā.

Pēc indukcijas terapijas pabeigšanas negativitātes attiecībā uz minimālu atlikušo slimību (MRD) jeb pētījuma GMMG-HD7 primārā efektivitāti raksturojošā mērķa kritērija sastopamība bija 50,5 % (95 % TI 44,9–56 %) Isa-VRd grupā pret 35,6 % (95 % TI 30,5–41,1 %) VRd grupā (risks attiecība 1,838, 95 % TI 1,346–2,511; p vērtība: 0,0001). Pēc indukcijas terapijas iegūtie rezultāti liecināja par MRD negativitātes sastopamības uzlabošanos (NGF 10⁻⁵ jutības līmenī), un tas norāda uz tās palielināšanos par 14,8 % Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar VRd grupu.

Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna ir 49,31 mēnesis, kopš pirmās randomizēšanas iegūtie PFS analīzes rezultāti norādīja uz statistiski nozīmīgi (par 35,7 %) mazāku slimības progresēšanas vai nāves risku ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar VRd, pēc tam izmantojot ASCT un lenalidomīda balstterapiju (RA = 0,643, 95 % TI 0,456–0,907).

Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 16. tabulā, un *Kaplan-Meier* PFS raksturojošās līknes ir parādītas 6. attēlā.

16. tabula. Izatuksimaba, bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte salīdzinājumā ar bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona efektivitāti, ārstējot jaundiagnosticētu multiplo mielomu transplantācijai piemērotiem pacientiem (ārstēt paredzēto pacientu analīze)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons (N = 331)	Bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons (N = 331)
PFS no pirmās randomizēšanas, pēc tam lenalidomīda balstterapija	NS	NS
Mediāna (mēneši)		
(95 % TI)	(NS–NS)	(51,351 līdz NS)
Riska attiecība (95 % TI)	0,643 (0,456–0,907)	
p vērtība ^a (stratificētā <i>Log-Rank</i> testa rezultāti) ^b	0,0111	

^a Divpusējais nozīmības līmenis ir 0,028.

^b Stratificēts pēc R-ISS (I vai II pret III pret “nav klasificēts”) saskaņā ar IRT.

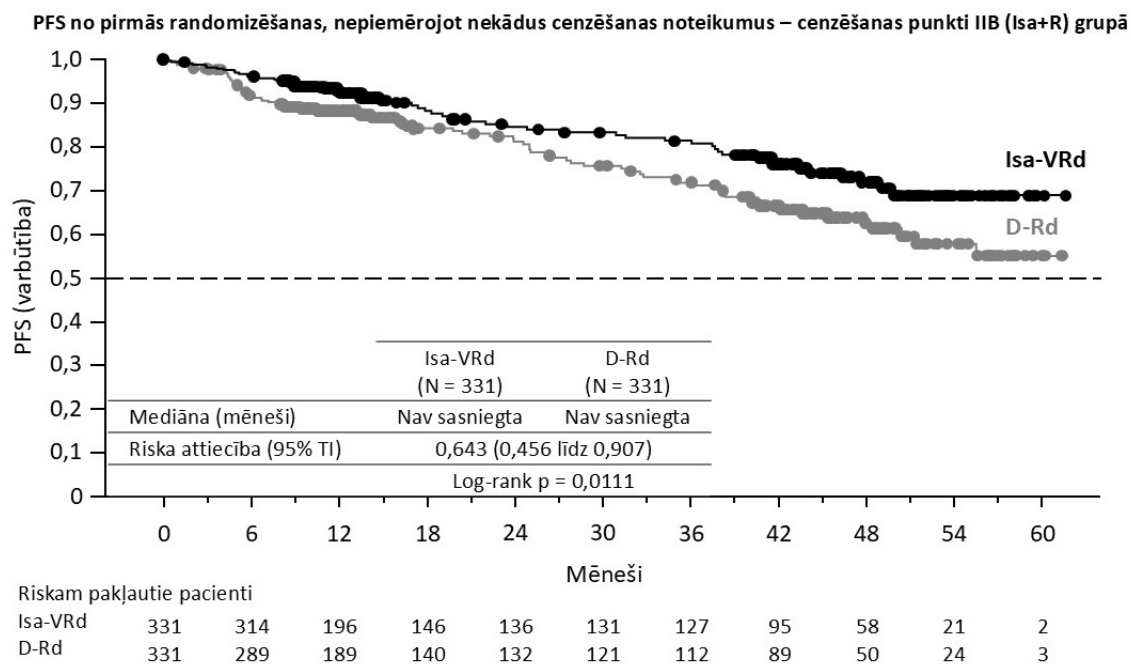
Indukcijas terapijas beigās CR sastopamība bija 24,8 % (95 % TI 20,2–29,8%) Isa-VRd grupā pret 22,1 % (95 % TI 17,7–26,9 %) VRd grupā. Terapijas intensificēšanas beigās CR sastopamība bija 46,5 % (95 % TI 41,1–52,1 %) Isa-VRd grupā pret 37,2 % (95 % TI 31,9–42,6%) VRd grupā.

Indukcijas terapijas beigās NGF MRD negativitāte (jutības robežvērtība bija 10^{-5}) un CR tika sasniegta 18,7 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 14,5 % VRd grupas pacientu. Terapijas intensificēšanas beigās NGF MRD negativitāte (jutības robežvērtība bija 10^{-5}) un CR tika sasniegta 40,5 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 26,6 % VRd grupas pacientu.

Indukcijas periodā tika pārtraukta 5,4 % Isa-VRd grupas pacientu ārstēšana un 10,6 % VRd grupas pacientu ārstēšana.

Pēc novērošanas perioda, kura ilguma mediāna bija 49,31 mēnesis, miruši bija 14,8 % Isa-VRd grupas un 12,7 % VRd grupas pacientu.

6. attēls. Kaplan-Meier PFS līknes pētījuma GMMG-HD7 ITT populācijā



Datu ievākšanas beigu datums – 2024. gada 31. janvāris.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus intravenozi ievadāmajam izatuksimabam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās asinsrades un limfoido audu ļaundabīgu jaunveidojumu ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

2. fāzes vienas grupas pētījums, kurā piedalījās 67 pediatriiskie pacienti, tika veikts trīs atsevišķās slimības kohortās. Zāļu efektivitāte tika vērtēta 59 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru T-akūtu limfoblastisku leikoziju (T-ALL, 11 pacienti), B-akūtu limfoblastisku leikoziju (B-ALL, 25 pacienti) un akūtu mieloleikoziju (AML, 23 pacienti). Pacienti ar T-ALL un B-ALL ārstēšana sastāvēja no viena indukcijas cikla un viena konsolidācijas cikla. Pacienti ar AML ārstēšana ietvēra ne vairāk kā divus indukcijas ciklus. Pacientu vecuma mediāna bija 8 gadi (no 17 mēnešiem līdz 17 gadiem). Pacienti tika ārstēti ar izatuksimabu kombinācijā ar ķīmijterapijas standartlīdzekļiem (piemēram, antimetabolītiem, antraciklīniem un alkilējošajiem līdzekļiem). Starpposma analīzes laikā pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs, kas definēts kā pilnīga atbildes reakcija jeb CR vai pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu perifēru atlabšanu jeb CRi) trijās grupās neatbilda iepriekš noteiktajai statistiskajai robežvērtībai; 52,0 % B-ALL pacientu, 45,5 % T-ALL pacientu un 60,9 % AML pacientu sasniedza pilnīgu atbildes reakciju. Pētījums tika pārtraukts pēc iepriekš noteiktās starpposma analīzes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izatuksimaba farmakokinētiku vērtēja 476 multiplās mielomas pacientiem, kuri ārstēti ar izatuksimaba intravenozu infūziju monoterapijā vai ar izatuksimabu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu, lietojot devas no 1 līdz 20 mg/kg un tās ievadot vai nu vienu reizi nedēļā, ik pēc 2 nedēļām vai ik pēc 2 nedēļām 8 nedēļas un turpmāk ik pēc 4 nedēļām vai arī vienu reizi nedēļā 4 nedēļas un turpmāk ik pēc 2 nedēļām.

Kā vielai, kas piesaistās CD38 receptoriem, izatuksimabam ir nelineāra farmakokinētika ar mērķa mediētu zāļu izkliedi.

Izatuksimaba iedarbība (laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes dozēšanas intervāla AUC) palielinās vairāk nekā proporcionāli devai, ja deva ir no 1 līdz 20 mg/kg un tiek ievadīta ik pēc 2 nedēļām, taču novirzes no proporcionalitātes devai nav novērotas, ja deva ir no 5 līdz 20 mg/kg un

tiek ievadīta vienu reizi nedēļā 4 nedēļas un turpmāk ik pēc 2 nedēļām. Tas ir skaidrojams ar lielo nelineāru mērķa mediēta klīrensa devumu kopējā klīrensā, lietojot līdz 5 mg/kg devas, kas lielāku devu gadījumā kļūst nenoīmīgs. Pēc tam, kad izatukimabs 10 mg/kg tika ievadīts 4 nedēļas vienu reizi nedēļā un turpmāk ik pēc 2 nedēļām, laika mediāna līdz līdzsvara stāvokļa sasniegšanai bija 18 nedēļas ar 3,1-kārtīgu uzkrāšanos.

Klīniskajā pētījumā ICARIA-MM par recidivējošas un/vai refraktāras multiplās mielomas pacientiem, kas saņēma terapiju ar izatukimabu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu, vidējā (CV%) prognozētā maksimālā koncentrācija plazmā C_{max} un AUC līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 351 µg/ml (36,0 %) un 72 600 µg·h/ml (51,7 %). Lai gan pēc ķermeņa masas noteikta izatukimaba infūzijas tilpuma aizstāšanas ar nemainīga tilpuma infūzijas metodi mainījās t_{max} , šai izmaiņai bija ierobežota ietekme uz farmakokinētiku, un simulētās C_{max} vērtības līdzsvara stāvoklī (attiecīgi 283 µg/ml un 284 µg/ml) un C_{trough} vērtības pēc 4 nedēļām (attiecīgi 119 µg/ml un 119 µg/ml) pacientiem ar ķermeņa masas mediānu (76 kg) bija līdzīgas, C_{max} un C_{trough} vērtības bija līdzīgas arī citās pacientu ķermeņa masas grupās.

Klīniskajā pētījumā IKEMA par recidivējošas un/vai refraktāras multiplās mielomas pacientiem, kas saņēma terapiju ar izatukimabu kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu, vidējā (CV %) paredzētā maksimālā koncentrācija plazmā C_{max} un AUC līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 637 µg/ml (30,9 %) un 152 000 µg·h/ml (37,8 %).

Pēc izatukimaba, bortezomība, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas ievadīšanas saskaņā ar ieteiktajām devām un grafiku izatukimaba vidējā CV (%) prognozētā C_{max} un AUC līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 604 µg/ml (21,9 %) un 155,000 µg·h/ml (23,9 %). NDMM klīniskajos pētījumos attiecībā uz ADA pozitīvajiem pacientiem tika novērota tendence uz mazāku iedarbības intensitāti – kumulatīvā AUC samazināšanās par 23–29 % pirmajās četrās vai sešās terapijas nedēļās (1. ciklā) ADA pozitīvajiem pacientiem salīdzinājumā ar ADA negatīvajiem pacientiem. Tomēr ADA atbildes reakcija bija pārejoša un sākās galvenokārt izatukimaba terapijas sākumā, un līdzsvara stāvoklī ADA pozitīvo un negatīvo pacientu organismā saglabājās līdzīga zāļu iedarbības intensitāte.

Mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm

Izatukimaba un pomalidomīda vai izatukimaba un karfilzomība, vai izatukimaba, bortezomība un lenalidomīda vienlaicīga lietošana neietekmēja šo zāļu farmakokinētiku.

Izkliede

Izatukimaba aprēķinātais kopējais izklijes tilpums ir 8,75 l.

Metabolisms

Paredzams, ka izatukimabs kā liela olbaltumviela tiks metabolizēts nepiesātināmos proteolītiska katabolisma procesos.

Eliminācija

Izatukimaba eliminācija notiek pa diviem paralēliem ceļiem, nelineāru mērķa mediētu ceļu, kas dominē zemā koncentrācijā, un pa nespecifisku lineāru ceļu, kas dominē augstākā koncentrācijā. Terapeitiskas plazmas koncentrācijas diapazonā dominē lineārais ceļš, un laika gaitā tā īpatsvars mazinās par 50 % līdz līdzsvara stāvokļa vērtībai 9,55 ml/h (0,229 l dienā). Tas ir saistīts ar terminālo pusperiodu 28 dienas.

Terminālais pusperiods līdzsvara stāvoklī, kas aprēķināts populācijas farmakokinētiskajā analīzē, kurā iekļauta plašāka populācija (N = 769), kurai izatukimabs intravenozi vai subkutāni tika ievadīts kombinācijā ar Pd, Kd un VRd, ir 40 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Vecums

Populācijas farmakokinētikas analīzes 476 pacientiem vecumā no 36 līdz 85 gadiem liecināja par līdzīgu izatukšimaba kopējo iedarbību < 75 gadus veciem (n = 406) un ≥ 75 gadus veciem pacientiem (n = 70).

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze 207 sievietēm (43,5 %) un 269 vīriešiem (56,5 %) neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz izatukšimaba farmakokinētiku.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīze 377 baltās rases (79 %), 25 aziātu (5 %), 18 melnās rases (4 %) un 33 citu rasu (7 %) pacientiem neliecināja par klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz izatukšimaba farmakokinētiku.

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzē par 476 pacientu datiem, palielinoties pacienta ķermeņa masai, pieauga izatukšimaba klīrenss, un tas apstiprināja devas noteikšanu atkarībā no ķermeņa masas.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski izatukšimaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. No 476 pacientiem, kuri bija iekļauti populācijas farmakokinētikas analīzēs, 65 pacientiem bija viegli aknu darbības traucējumi [kopējais bilirubīns 1-1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR) vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis > NAR] un 1 pacientam bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns > 1,5-3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis). Viegliem aknu darbības traucējumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz izatukšimaba farmakokinētiku. Vidēji smagu (kopējais bilirubīns > 1,5-3 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) un smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīna līmenis > 3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz izatukšimaba farmakokinētiku nav zināma. Taču tā kā izatukšimabs ir monoklonāla antivielas, nav sagaidāms, ka tas tiks izvadīts aknu enzīmu mediēta metabolisma veidā un līdz ar to nav sagaidāms, ka aknu darbības izmaiņas ietekmēs izatukšimaba elimināciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Specifiski izatukšimaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē 476 pacientiem bija iekļauti 192 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (a-GFĀ)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{a-GFĀ} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un 12 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{a-GFĀ} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Salīdzinot ar normālu nieru darbību, analīzes rezultāti neliecināja par vieglu līdz smagu nieru darbības traucējumu klīniski nozīmīgu ietekmi uz izatukšimaba farmakokinētiku.

Farmakokinētikas analīze 22 pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), ieskaitot pacientus, kuriem tika veikta dialīze ($\text{a-GFĀ} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), neuzrādīja klīniski nozīmīgu NSTS ietekmi uz izatukšimaba farmakokinētiku, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru darbību, viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

Pediātrisko pacientu populācijā (no 17 mēnešu līdz 17 gadu vecumam) pēc pirmās izatukšimaba ievadīšanas trīs grupās vidējais C_{max} bija robežās no 322-433 µg/ml, vidējais $\text{AUC}_{1\text{ned.}}$ bija 28592-

31703 µg.h/ml, bet pēc atkārtotas izatuksimaba ievadīšanas trīs nedēļas pēc kārtas kumulatīvais vidējais AUC bija 130862-148397 µg.h/ml. Farmakokinētikas dati, par kuriem ziņots pediatriiskajā AML un ALL populācijā, atbilda tiem, kas pēc identisku izatuksimaba devu lietošanas ir novēroti pieaugušiem ALL un MM pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, lai gan izvēlētās sugas farmakoloģiski nereaģē, un līdz ar to šo rezultātu nozīme cilvēkiem nav zināma. Pētījumi par genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Histidīns
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas

Izatuksimaba infūziju šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā, bet pēc tam – 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku), uzglabājot istabas temperatūrā (15 °C - 25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek ievadīts tūlīt, uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad koncentrāts atšķaidīts kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Uzglabājot infūzijas maisā, nav jāsgargā no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml koncentrāta, kas satur 100 mg izatuksimaba, 6 ml 1. hidrolītiskās klases bezkrāsaina caurspīdīga stikla flakonā, kas noslēgts ar ETFE (etilēna un tetrafluoretilēna kopolimēru) pārklātu brombutila

aizbāzni. Flakoni ir noslēgti ar alumīnija aizdari un pelēku noņemamu pogu. Pierādīts, ka iepildītais tilpums ir pietiekams, lai atvilktu 5 ml (t.i., 5,4 ml). Iepakojumā ir viens vai trīs flakoni.

25 ml koncentrāta, kas satur 500 mg izatuksimaba, 30 ml 1. hidrolītiskās klases bezkrāsaina caurspīdīga stikla flakonā, kas noslēgts ar ETFE (etilēna un tetrafluoretilēna kopolimēru) pārklātu brombutila aizbāzni. Flakoni ir noslēgti ar alumīnija aizdari un zilu noņemamu pogu. Pierādīts, ka iepildītais tilpums ir pietiekams, lai atvilktu 25 ml (t.i., 26 ml). Iepakojumā ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūziju šķīdums jāsgatavo aseptiskos apstākļos.

- Sarclisa koncentrāta deva (mg) jāaprēķina, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu (kas tiek mērīta pirms katra cikla, lai atbilstoši pielāgotu ievadāmo devu, skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai iegūtu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Sarclisa koncentrāta flakoni pirms atšķaidīšanas vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tie nesatur nekādas daļiņas un ka nav mainījusies koncentrāta krāsa.
- Flakonus nedrīkst sakratīt.
- No 250 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu jāatvelk tāds atšķaidīšanas līdzekļa tilpums, kas atbilst nepieciešamajam Sarclisa koncentrāta tilpumam.
- Atbilstošs Sarclisa koncentrāta tilpums ir jāatvelk no Sarclisa flakona un jāatšķaida 250 ml infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu.
- Infūzijas maisam ir jābūt izgatavotam no poliolefiniem (PO), polietilēna (PE), polipropilēna (PP), polivinilhlorīda (PVH) un di(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) vai etilvinilacetāta (EVA).
- Uzmanīgi samaisiet atšķaidīto šķīdumu, apgriežot maisu. Nekratīt.

Ievadīšana

- Infūziju šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot intravenozo infūziju sistēmu (kas izgatavota no PE, PVH ar DEHP vai bez tā, polibutadiēna (PBD) vai poliuretāna (PU)) ar iestrādātu 0,22 mikronu filtru (poliētersulfona (PES), polisulfona vai neilona).
- Infūziju šķīdums jāievada laika periodā, kura ilgums ir atkarīgs no infūzijas ātruma (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Sagatavotais infūzijas maiss standarta mākslīgā apgaismojuma vidē nav jāsargā no gaismas.
- Izatuksimaba infūziju šķīdumu nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 30. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 1400 mg izatuksimaba (*isatuximabum*) 10 ml šķīduma (140 mg/ml).

Izatuksimabs ir imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antiViela (mAv), kas tiek sintezēta zīdītāju (Ķīnas kāmju olnīcu, *CHO*) šūnu līnijā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums (pH 6,2; osmolalitāte 280-380 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Izatuksimabs ir indicēts:

- kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu pieaugušu pacientu ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu ārstēšanai, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz divas terapijas, tai skaitā lenalidomīdu un proteasomu inhibitoru, un kuriem ir pierādīta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā;
- kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu pieaugušu multiplās mielomas pacientu ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija.
- kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar izatuksimabu drīkst nozīmēt tikai ļaundabīgu slimību ārstēšanā pieredzējis speciālists. Izatuksimabs subkutāni jāievada veselības aprūpes speciālistam. Tikai pirmās devas ievadīšanas laikā tūlīt ir jābūt pieejamam medicīniskam atbalstam, lai novērstu sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas (SIIR), ja tādas rodas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc 1. cikla pabeigšanas turpmākās subkutānās injekcijas veselības aprūpes speciālists drīkst ievadīt pacienta mājās, ja tas tiek uzskatīts par piemērotu, ar nosacījumu, ka iepriekšējā ciklā nav novērotas SIIR.

Premedikācija

Sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas profilakse

Lai mazinātu sistēmiskas ievadīšanas izraisīto reakciju (SIIR) risku un smaguma pakāpi, pirms subkutānas ievadīšanas jālieto premedikācija ar šādām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- 40 mg (vai 20 mg $\geq$ 75 gadus veciem pacientiem) deksametazona – lietojot kombinācijā ar izatuksimabu un pomalidomīdu;
20 mg deksametazona – lietojot kombinācijā ar izatuksimabu un karfilzomību;
20 mg deksametazona – lietojot kombinācijā ar izatuksimabu, bortezomību un lenalidomīdu;
- 10 mg montelukasta perorāli (vai līdzvērtīgas zāles) tikai 1. ciklā;
- 650-1000 mg acetaminofēna (vai līdzvērtīgu zāļu) iekšķīgi;
- 25-50 mg difenhidramīna intravenozi vai iekšķīgi (vai līdzvērtīgas zāles [piemēram, cetirizīns, prometazīns, dekshlorfeniramīns]). Difenhidramīnu ieteicams lietot intravenozi vismaz pirmās 4 izatuksimaba subkutānas ievadīšanas reizes.

Iepriekš minētā ieteicamā deksametazona deva atbilst kopējai devai, kas jāievada tikai vienu reizi pirms izatuksimaba subkutānas ievadīšanas premedikācijas un pamata terapijas ietvaros, pirms izatuksimaba un pomalidomīda, pirms izatuksimaba un karfilzomība un pirms izatuksimaba, bortezomība un lenalidomīda ievadīšanas.

Ieteicamie premedikācijas līdzekļi jāievada 15-60 minūtes pirms izatuksimaba subkutānas ievadīšanas sākuma. Pacientiem, kuriem nerodas SIIR pret pirmajām 4 izatuksimaba subkutāni ievadītajām devām, var vēlreiz izvērtēt turpmākas premedikācijas nepieciešamību.

Neitropēnijas kontrole

Lai nodrošinātu asins šūnu skaita atjaunošanos hematoloģiskas toksicitātes gadījumā, var būt jāatliek vai jāizlaiž izatuksimaba subkutāna ievadīšana un jālieto koloniju stimulējošie faktori (piemēram, G-KSF) saskaņā ar vietējām vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas profilakse

Ārstēšanas laikā jāapsver antibakteriālo un pretvīrusu līdzekļu profilaktiska lietošana (piemēram, herpes zoster profilaksei) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Subkutāni ievadāmā izatuksimaba ieteicamā deva ir 1400 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā ar CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu (*On-Body Delivery System*; OBDS) vai ar šļirci un infūzijas sistēmu manuālai ievadīšanai. Subkutāni ievadāmo izatuksimabu ievada kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (Isa-SC + Pd) vai kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu (Isa-SC + Kd) vai kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-SC + VRd).

Pacientiem ārstēšanu drīkst sākt, izmantojot intravenozi vai subkutāni ievadāmo izatuksimabu. Pacientiem, kuri pašlaik saņem izatuksimabu intravenozi, terapiju uz subkutāni ievadāmo izatuksimabu drīkst nomainīt jebkurā ārstēšanas brīdī, kad ir pabeigts 1. cikls.

Subkutāni (s.c.) ievadāmā izatuksimaba dozēšanas shēmas ir norādītas 1., 2. un 3. tabulā.

1. tabula. Dozēšanas shēma kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu vai kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu

Cikli	Dozēšanas shēma
1. cikls (28 dienu cikls)	1400 mg s.c. vienu reizi nedēļā; 1., 8., 15. un 22. dienā
2. un turpmākie cikli (28 dienu cikls)	1400 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām; 1., 15. dienā

Katrs terapijas cikls ilgst 28 dienas. Ārstēšanu atkārto līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

2. tabula. Dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomibu, lenalidomīdu un deksametazonu pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu (*newly diagnosed multiple myeloma*, NDMM), kuri nav piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (*autologous stem cell transplant*, ASCT)

Cikli	Dozēšanas shēma
1. cikls (42 dienu cikls)	1400 mg s.c.; 1., 8., 15., 22. un 29. dienā
2.-4. cikls (42 dienu cikli)	1400 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām; 1., 15. un 29. dienā
5.-17. cikls (28 dienu cikli)	1400 mgs.c. ik pēc 2 nedēļām; 1. un 15. dienā
18. cikls un turpmākie cikli (28 dienu cikli)	1400 mgs.c. ik pēc 4 nedēļām; 1. dienā

No 1. līdz 4. ciklam katrs cikls ilgst 42 dienas un, sākot ar 5. ciklu, 28 dienas. Ārstēšana jāatkārto līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

3. tabula. Dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomibu, lenalidomīdu un deksametazonu pacientiem ar NDMM, kuri ir piemēroti ASCT

Cikli	Dozēšanas shēma
<i>Indukcijas terapija</i>	
1. cikls (42 dienu cikls)	1400 mg s.c.; 1., 8., 15., 22. un 29. dienā
2.–3. cikls (42 dienu cikli)	1400 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām; 1., 15. un 29. dienā
Jāpārtrauc terapijas intensificēšana (ķīmijterapija ar lielām devām un ASCT) un pēc tam jāizmanto standarta balstterapija.	

Katrs terapijas cikls ilgst 42 dienas.

Izlaista deva

Rūpīgi jāievēro ievadīšanas grafiks. Ja plānotā izatuksimaba deva ir izlaista, deva jāievada, tiklīdz iespējams, un atbilstoši jāpielāgo ārstēšanas grafiks, saglabājot terapijas intervālu.

Devas pielāgošana

Subkutāni ievadāmā izatuksimaba devas samazināšana nav atļauta. Var būt jāatliek vai jāizlaiž devas ievadīšana. Informāciju par rīcību 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un (vai) neitropēniskas infekcijas gadījumā skatīt iepriekš sadaļā “Neitropēnijas kontrole”). Ja pacientiem rodas sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas vai reakcijas injekcijas vietā, informāciju par devas pielāgošanu skatīt turpmāk 4. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Subkutāni ievadāmā izatuksimaba devas pielāgošana SIIR un RIV gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Ieteikumi par izatuksimaba subkutānu ievadīšanu
Sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas (SIIR)	2. vai 3. pakāpe	- Pārtraukt konkrētās devas ievadīšanu un to nepabeigt. - Ievadīt papildu zāles: 25 mg difenhidramīna i.v. (vai līdzvērtīgas zāles) un/vai 100 mg metilprednizolona i.v. (vai līdzvērtīgas zāles) un/vai citu atbalstošu terapiju, ja nepieciešams. - 3. pakāpes gadījumā: apsvērt ārstēšanas atsākšanu nākamajā plānotajā zāļu ievadīšanas reizē.
	3. pakāpes reakcija trešo reizi vai 4. pakāpe	- Pilnībā izbeigt izatuksimaba lietošanu.
Reakcijas injekcijas vietā (RIV)	2. pakāpe	- <u>Ievadīšanas laikā</u> Pārtraukt ievadīšanu un atsākt to tikai pēc tam, kad notikusi atlabšana līdz ≤1. pakāpei, ar pārtraukumiem ievadīšanas laikā (ja tiek izmantota CirCLIQ OBDS*) vai lēnāk (ja injekcija tiek izdarīta manuāli). - <u>Pēc ievadīšanas</u> Tupināt ārstēšanu pēc tam, kad ir notikusi atlabšana līdz ≤1. pakāpei.
	3. vai 4. pakāpe	- Pilnībā izbeigt izatuksimaba lietošanu.

NCI-CTCAE v5.0

* Ja uz laiku jāaptur izatuksimaba subkutāna ievadīšana, izmantojot CirCLIQ OBDS, lūdzu skat. OBDS lietošanas norādījumus.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktus).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Izatuksimaba devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem, smagiem vai termināliem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti un dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami, taču nav pierādījumu, ka šiem pacientiem būtu nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Subkutāni ievadāmā izatuksimaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati par subkutāni ievadāmā izatuksimaba lietošanu nav pieejami. Pašlaik par intravenozās zāļu formas lietošanu pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1 un 5.2. apakšpunktā, bet nav iespējams sniegt ieteikumu par izatuksimaba devu.

Lietošanas veids

Sarclisa 1400 mg subkutānā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai un to drīkst ievadīt tikai ar subkutānu injekciju norādītajās devās. Ir svarīgi pārbaudīt flakonu etiķetes, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta atbilstošā zāļu forma (intravenozā vai subkutānā zāļu forma) un deva, kā nozīmēts.

Sarclisa 1400 mg ir paredzēta tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā ar CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu (OBDS) vai manuāli ar šļirci un infūziju sistēmu. Norādījumus par subkutāni ievadāmā izatuksimaba sagatavošanu un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

- Sarclisa 1400 mg ir paredzēta tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā. Dati ir pieejami tikai par vēdera sienā veiktām injekcijām.
- Katru reizi jāmaina subkutānās ievadīšanas vieta.
- Neinjicēt citas zāles vietā, kur tiek injicēts subkutāni ievadāmais izatuksimabs.
- Neievadīt injekcijas vietās, kur āda ir bojāta, jutīga, sarkana, karsta, ar rētām vai pārmērīgu apmatojumu.

Ievadīšana ar CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu

- Pilnīga informācija par sagatavošanu un ievadīšanu ir atrodamā ierīcei pievienotajā CirCLIQ OBDS lietošanas instrukcijā.

Ievadīšana ar šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai

Jāsagatavo injekcijas vieta un jāiedur adatas.

- Injekcijas vieta jānotīra ar spirta tamponu un jāļauj tai nožūt.
- Jāizvairās no injicēšanas 5 cm zonā ap nabu. Jānoņem adatas aizsarguzgalis.
- Injekcijas vietā jāsaņem vēdera āda krokā. Svarīgi satvert pietiekami ādas, lai izdarītu injekciju zem ādas, nevis muskulī.
- Adata ar strauju, šautriņas mešanai līdzīgu kustību jāiedur 45 grādu leņķī.

Piezīme. Injekcijas laikā jācenšas ierobežot adatas un šļirci kustēšanos. Ja nepieciešams, subkutānās infūzijas sistēma jāfiksē ar pārsēju.

10 ml Sarclisa 1400 mg jāinjicē subkutāni vēdera sienā aptuveni 6 minūšu laikā.

Ja pacientam rodas sāpes, ievadīšana jāpārtrauc vai jāpalēnina. Ja, pārtraucot vai palēninot ievadīšanu, sāpes nemazinās, var izvēlēties otru injekcijas vietu pretējā vēdera pusē, lai ievadītu atlikušo devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas (SIIR)

Klīniskajos pētījumos, ievadot izatuksimabu subkutāni (N=522), SIIR radās 16 pacientiem (3,1 %); 14 pacientiem (2,7 %) bija tikai viena epizode. Pirmajā ievadīšanas reizē SIIR radās 10 pacientiem (1,9 %). Tās galvenokārt bija vieglas (1. vai 2. pakāpes) un izzuda ne vēlāk kā 3 dienu laikā. Ziņotie SIIR simptomi (visiem sastopamība mazāka par 1 %) bija galvenokārt paaugstināta ķermeņa temperatūra, dispnoja un sinusa tahikardija. Viena 3. pakāpes SIIR epizode bija vienam pacientam, kuram radās hipertensija un dispnoja. Ja ir radušās ≥ 2 . pakāpes SIIR, jāapsver lietošanas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Lai mazinātu SIIR risku un smaguma pakāpi, pacientiem pirms izatuksimaba subkutānas ievadīšanas jāsaņem premedikācija ar montelukastu (tikai 1. ciklā), acetaminofēnu, difenhidramīnu vai

līdzvērtīgām zālēm; deksametazons jālieto gan kā premedikācija, gan kā pretmielomas terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija

Klīniskajos pētījumos, lietojot subkutāni vai intravenozi ievadāmo izatuksimabu kombinētā terapijā, tika ziņots par neitropēniju. Lietojot subkutāni ievadāmā izatuksimaba kombinēto terapiju, 3.-4. pakāpes neitropēnijas, par kuru ziņots kā par laboratorisku novirzi, sastopamība pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 50 kg bija lielāka nekā pacientiem ar lielāku ķermeņa masu, taču neitropēnisko komplikāciju sastopamība bija līdzīga (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā periodiski jākontrolē pilna asinsaina. Ārstēšanas laikā var apsvērt antibakteriālu un pretvīrusu profilaksi (piemēram, *herpes zoster* profilaksi) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar neitropēniju ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes. Subkutāni ievadāmā izatuksimaba devas samazināšana nav ieteicama. Lai mazinātu neitropēnijas risku, jāapsver subkutāni ievadāmā izatuksimaba devas ievadīšanas atlikšana un koloniju stimulējošo faktoru (piemēram, G-KSF) lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Klīniskajos pētījumos ar subkutāni vai intravenozi ievadāmo izatuksimabu kombinētā terapijā par infekcijām tika ziņots 66,4 % pacientu, tai skaitā par ≥ 3 . pakāpes infekcijām tika ziņots 29,9 % pacientu. Visbiežāk ziņotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcija, pneimonija un bronhīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri saņem subkutāni ievadāmo izatuksimabu, ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes, un to gadījumā jāsāk piemērota standartterapija. Ārstēšanas laikā jāapsver antibakteriālo un pretvīrusu līdzekļu profilaktiska lietošana (piemēram, *herpes zoster* profilaksei) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Klīniskajos pētījumos, lietojot subkutāni vai intravenozi ievadāmo izatuksimabu kombinētā terapijā, tika ziņots par otru primāru ļaundabīgu audzēju (SPM; *second primary malignancy*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

SPM kopējā sastopamība izatuksimaba iedarbībai pakļautajiem pacientiem (lietojot subkutāno un intravenozo zāļu formu) ir 5,4 %. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas otrs primārs ļaundabīgs audzējs, un jāuzsāk ārstēšana, ja tā ir indicēta.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindroma (TLS; *tumour lysis syndrome*) gadījumiem pacientiem, kuriem tika izmantotas intravenozi ievadītu izatuksimabu saturošas shēmas. Pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Ietekme uz seroloģiskajiem izmeklējumiem (netiešo antiglobulīna testu)

Izatuksimabs saistās pie CD38 uz eritrocītu virsmas un var dot viltus pozitīvu rezultātu netiešajā antiglobulīna testā (netiešajā Kūmsa [*Coombs*] testā). Ietekme uz netiešā Kūmsa testa rezultātiem var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās ievadīšanas. Lai izvairītos no iespējamām problēmām, ko rada eritrocītu transfūzija, ar izatuksimabu ārstētajiem pacientiem pirms pirmās ievadīšanas jānosaka asins grupa un jāveic skrīninga testi. Pirms ārstēšanas ar izatuksimabu uzsākšanas var apsvērt fenotipēšanu atbilstoši vietējai praksei. Ja ārstēšana ar izatuksimabu jau ir uzsākta, jāinformē asins banka. Pacienti jākontrolē, vai nav teorētiska hemolīzes riska. Ja nepieciešama neatliekama transfūzija, atbilstoši vietējās asins bankas praksei var ievadīt ABO ziņā krusteniski nesapārotus/Rh saderīgus eritrocītus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu

Izatuksimabs ir IgG kapa monoklonāla antivielas, ko var atklāt gan seruma proteīnu elektroforēzē (SPE), gan imūnfiksācijas (IFE) testos, kurus izmanto endogēnā M-proteīna klīniskai kontrolei. Šī ietekme var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās ievadīšanas. Pacienti ar noturīgu ļoti labu daļēju atbildes reakciju, ja ir aizdomas par ietekmi, jāapsver iespēja izmantot validētu, izatuksimabam specifisku IFE analīzi (*Sebia Hydrashift*), lai novērstu izatuksimaba radīto ietekmi un precīzi noteiktu atlikušo M proteīnu serumā, tādējādi atvieglojot pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kuri plāno nozīmēt izatuksimabu, kā arī veselības aprūpes speciālistiem asins bankās/asins pārliešanas centros, ir jāpārliecinās, ka viņi ir saņēmuši un iepazinušies ar veselības aprūpes speciālistiem paredzētajiem izglītojošajiem materiāliem par ietekmes uz seroloģisko izmeklējumu rezultātiem riska novēršanu. Ārstiem, kuri nozīmē šīs zāles, jāpaskaidro pacientiem, ka izatuksimabs var ietekmēt seroloģisko izmeklējumu rezultātus vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās izatuksimaba devas saņemšanas. Tas ir izskaidrots arī pacienta kartītē, kuru zāļu nozīmētājiem ir jāiedod pacientiem, kad tiek ievadīta pirmā Sarelisa deva. Pacienti jānorāda, ka ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām viņiem šī kartīte jānēsā līdzī un jāparāda saviem veselības aprūpes speciālistiem.

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 85 gadus veciem cilvēkiem ir ierobežoti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ķermeņa masa > 120 kg

Pacienti, kuru ķermeņa masa ir > 120 kg, var samazināties subkutāni ievadāmā izatuksimaba efektivitāte, jo ķermeņa masa ietekmē zāļu iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot vienlaicīgi, nav gaidāma ietekme uz subkutāni ievadāmā izatuksimaba un vienlaicīgi lietota pomalidomīda, karfilzomīda, bortezomīda un lenalidomīda farmakokinētiku, kāda bija konstatēta, lietojot intravenozi ievadāmo izatuksimabu.

Ietekme uz seroloģiskajiem izmeklējumiem

Tā kā CD38 proteīns ir ekspressēts uz eritrocītu virsmas, izatuksimabs, kas ir anti-CD38 antivielas, ar izatuksimabu ārstētiem pacientiem var ietekmēt asins bankā veiktos seroloģiskos izmeklējumus, iespējams, dodot viltus pozitīvu rezultātu netiešajos antiglobulīna testos (netiešajos Kumbsa testos), antiviēlu noteikšanas (skrīninga) testos, antiviēlu identifikācijas paneļos un cilvēka antiglobulīna (AHG; *antihuman globulin*) seruma krusteniskās sadēības testos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī ietekme var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās lietošanas reizes. Metodes šīs ietekmes mazināšanai ietver par reaģentu izmantoto eritrocītu apstrādi ar ditiotreitolu (DTT), lai pārtrauktu izatuksimaba piesaistīšanos, kā arī citas vietēji validētas metodes. Tā kā pret DTT iedarbību ir jutīga arī Kella asinsgrupu sistēma, pēc tam, kad, izmantojot ar DTT apstrādātus eritrocītus, alloantiviēlu iespēja ir izslēgta vai tās ir noteiktas, jānodrošina Kella negatīvas vienības.

Ietekme uz seruma proteīnu elektroforēzi un imūnfiksācijas testiem

Izatuksimabu var atklāt seruma proteīnu elektroforēzes (SPE) un imūnfiksācijas (IFE) testos, kurus izmanto slimības monoklonālo imūnglobulīnu (M-proteīna) kontrolei, un šīs zāles var ietekmēt precīzu atbildes reakcijas klasificēšanu atbilstoši Starptautiskās Mielomas darba grupas (*IMWG; International Myeloma Working Group*) kritērijiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šī ietekme var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās lietošanas reizes. Šīs ietekmes dēļ klīniskajos pētījumos IRAKLIA

un IZALCO efektivitātes novērtēšanai parasti tika izmantots *Hydrashift* tests, lai noteiktu pilnīgu atbildes reakciju pacientiem ar IgG kappa mielomas proteīnu.

Pacientiem ar noturīgu ļoti labu daļēju atbildes reakciju, ja ir aizdomas par ietekmi, jāapsver iespēja izmantot validētu izatukšimabam specifisku IFE testu (*Sebia Hydrashift*) izatukšimaba ietekmes likvidēšanai un specifiskai jebkura atlikušā seruma M-proteīna vizualizēšanai, lai atvieglotu pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Ar izatukšimabu ārstētām reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Datu par izatukšimaba lietošanu grūtniecēm nav. Izatukšimaba reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Zināms, ka imūnglobulīna G1 monoklonālās antivielas pēc grūtniecības pirmā trimestra šķērso placentu. Izatukšimaba lietošana grūtniecēm nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai izatukšimabs cilvēkam izdalās mātes pienā. Zināms, ka cilvēka IgG dažas pirmās dienas pēc dzimšanas izdalās mātes pienā. Drīz pēc tam tā koncentrācija kļūst zema; taču nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam šajā īsajā periodā tūlīt pēc piedzimšanas. Attiecībā uz šo periodu lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar izatukšimabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei. Pēc šī perioda beigām izatukšimabu var lietot bērna barošanas ar krūti periodā, ja tas ir klīniski indicēts.

Fertilitāte

Dati, lai noteiktu izatukšimaba iespējamo ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti, pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem nav iegūti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Izatukšimabs maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri saņem izatukšimabu ir ziņots par nespēku un reiboni, un tas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot subkutāni vai intravenozi ievadāmo izatukšimabu kombinētā terapijā (N=2656), visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija ar infūziju saistītas reakcijas (27,5 %), caureja (27,2 %), neitropēnija (25,1 %), augšējo elpceļu infekcija (23 %), pneimonija (22 %) un nogurums (20,7 %). Biežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija pneimonija (16,5 %). Pētījuma terapija nevēlamo blakusparādību dēļ pilnībā tika izbeigta 10,2 % pacientu (pneimonijas dēļ 1,1 % pacientu). Par nevēlamām blakusparādībām ar letālu iznākumu ārstēšanas laikā tika ziņots 5,9 % pacientu (pneimonijas dēļ 1,9 % pacientu).

Izatukšimaba 1400 mg subkutānas devas (N = 522) drošuma profils kombinētajā terapijā kopumā atbilda zināmajam izatukšimaba 10 mg/kg intravenozas devas (N = 2134) drošuma profilam monoterapijā vai kombinētajā terapijā. Atšķirības tika novērotas attiecībā uz sistēmiskas ievadīšanas izraisītām reakcijām, kuru sastopamība izatukšimaba subkutānas lietošanas gadījumā (3,1 %) bija mazāka nekā izatukšimaba intravenozas lietošanas gadījumā (33,5 %). Par reakcijām injekcijas vietā,

kas saistītas ar izatuksimaba subkutānu ievadīšanu, tika ziņots 1,48 % injekciju (11,9 % pacientu), visas reakcijas bija ≤ 2 . pakāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības ir aprakstītas atbilstoši biežuma kategorijai. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un “biežums nav zināms” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

Par nevēlamajām blakusparādībām ir ziņots klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) un pēcreģistrācijas periodā.

Izatuksimabs kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (Isa-Pd)

5. tabulā ir iekļauti apvienotie drošuma dati par 827 pacientiem ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu (RRMM), kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmā izatuksimaba 1400 mg devu (307 pacienti) vai ar intravenozi ievadāmā izatuksimaba devu 10 mg/kg (520 pacienti). Dati ietver pacientus no pētījumiem IRAKLIA (EFC15951), TCD15484, ICARIA-MM (EFC14335) un TCD14079.

5. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar izatuksimaba subkutānās vai intravenozās zāļu formas, pomalidomīda un deksametazona kombināciju ārstētajiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 827)	
			Jebkāda pakāpe	≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	28,4 %	22,0 %
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	27,9 %	2,1 %
	Neitropēniska infekcija	Ļoti bieži	16,9 %	8,3 %
	Bronhīts	Ļoti bieži	10,6 %	1,6 %
	Covid-19	Ļoti bieži	10,2 %	1,8 %
	<i>Herpes zoster</i>	Bieži	1,2 %	0,2 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) ^b	Ādas vēzis	Bieži	4,2 %	0,8 %
	Norobežots audzējs (ne ādas vēzis)	Bieži	1,7 %	1,0 %
	Ļaundabīga hematoloģiska slimība	Retāk	0,5 %	0,5 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^c	Ļoti bieži	51 %	50,7 %
	Trombocitopēnija	Bieži	8,5 %	7,9 %
	Anēmija	Bieži	6,9 %	5,3 %
	Febrila neitropēnija	Bieži	5,3 %	5,3 %
	Limfopēnija ^d	Nav zināms	-	-
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^d	Retāk	0,3 %	0,3 %
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Bieži	5,3 %	0,5 %
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži	16,7 %	3,7 %
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija	Ļoti bieži	10,2 %	0,5 %
	Reibonis	Bieži	8,9 %	0,2 %
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirgošana	Bieži	4,0 %	1,9 %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	12,3 %	2,3 %
	Klepus	Ļoti bieži	12,2 %	0 %
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	25,4 %	1,5 %
	Aizcietējums	Ļoti bieži	18,4 %	0,1 %

	Slikta dūša	Ļoti bieži	13,2 %	0,5 %
	Vemšana	Bieži	8,1 %	0,5 %
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Ļoti bieži	14,5 %	1,6 %
	Artralģija	Ļoti bieži	10,8 %	1,7 %
	Muskuļu spazmas	Ļoti bieži	10,6 %	0,2 %
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	24,2 %	3,6 %
	Perifēra tūska	Ļoti bieži	13,9 %	0,7 %
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	10,2 %	1,2 %
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa	Bieži	42,9 %	0,1 %
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Sistēmiskas ievadīšanas izraisīta reakcija ^e			
	Lietojot intravenozi ievadāmo izatuksimabu ^f	Ļoti bieži	31,5 %	1,5 %
	Lietojot subkutāni ievadāmo izatuksimabu ^g	Bieži	2,0 %	0,3 %
	Reakcijas injekcijas vietā ^{e,g}			
	Lietojot subkutāni ievadāmo izatuksimabu	Bieži	9,8 %	0 %

^a Termins “pneimonija” apvieno vairākus terminus.

^b Pamatojoties uz to otru primāro ļaundabīgo audzēju skaitu, par ko ziņots pētījuma ārstēšanas periodā un pēc tā beigām.

^c Hematoloģiskās laboratoriskās vērtības kā terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības tika reģistrētas tikai tad, ja to dēļ tika pārtraukta ārstēšana un/vai mainīta deva un/vai konstatēta atbilstība nopietnības kritērijam.

Termins “neitropēnija” apvieno šādus terminus: neitropēnija un samazināts neitrofilo leukocītu skaits.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi par intravenozi ievadāmu izatuksimabu.

^e Skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

^f Pamatojoties uz izatuksimaba intravenozas ievadīšanas grupām izatuksimaba s.c. un i.v. lietošanas klīniskajos pētījumos (N=520).

^g Pamatojoties uz izatuksimaba subkutānas ievadīšanas grupām izatuksimaba s.c. ievadīšanas klīniskajos pētījumos (N=307).

MedDRA 27.00

Izatuksimabs kombinācijā ar karfilzomibu un deksametazonu (Isa-Kd)

6. tabulā ir iekļauti apvienotie drošuma dati par 251 pacientu ar RRMM, kurš tiek ārstēts ar subkutāni ievadāmā izatuksimaba 1400 mg devu vai ar intravenozi ievadāmā izatuksimaba 10 mg/kg devu. Dati ietver pacientus no pētījumiem IZALCO (ACT17453) un IKEMA (EFC15246).

6. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar izatukšimaba subkutānas vai intravenozas zāļu formas, karfilzomība un deksametazona kombināciju ārstētiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 251)	
			Jebkāda pakāpe	≥ 3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	39,4 %	2,8 %
	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	30,3 %	21,1 %
	Bronhīts	Ļoti bieži	18,7 %	1,6 %
	Nazofaringīts	Ļoti bieži	16,7 %	0 %
	Covid-19	Ļoti bieži	15,1 %	2,4 %
	Elpceļu infekcija	Ļoti bieži	10,8 %	1,2 %
	Gripa	Ļoti bieži	10,0 %	1,2 %
	<i>Herpes zoster</i>	Bieži	2,4 %	0,4 %
	Neitropēniska infekcija	Bieži	2,0 %	0,4 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) ^b	Ādas vēzis	Bieži	6,0 %	1,6 %
	Norobežots audzējs (ne ādas vēzis)	Bieži	2,8 %	2,4 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^c	Bieži	8,0 %	7,2 %
	Anēmija	Bieži	6,0 %	4,4 %
	Trombocitopēnija	Bieži	4,8 %	3,6 %
	Febrila neitropēnija	Bieži	1,2 %	1,2 %
	Limfopēnija	Nav zināms	-	-
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^d	Retāk	0,3 %	0,3 %
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži	21,5 %	5,2 %
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija	Ļoti bieži	12,7 %	0 %
	Reibonis	Bieži	4,4 %	0 %
Acu bojājumi	Katarakta	Ļoti bieži	13,1 %	3,2 %
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Ļoti bieži	31,5 %	17,9 %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	23,9 %	4,4 %
	Klepus	Ļoti bieži	17,9 %	0 %
Kuņģa un zarnu trakta	Caureja	Ļoti bieži	31,1 %	2,0 %

traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži	16,7 %	0 %
	Vemšana	Ļoti bieži	13,9 %	0,8 %
	Aizcietējums	Ļoti bieži	10,4 %	0,4 %
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Ļoti bieži	19,9 %	1,6 %
	Artralģija	Ļoti bieži	17,1 %	1,6 %
	Muskuļu spazmas	Ļoti bieži	11,6 %	0 %
	Sāpes ekstremitātē	Ļoti bieži	11,6 %	0 %
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	25,1 %	4,4 %
	Astēnija	Ļoti bieži	14,3 %	1,6 %
	Perifēra tūska	Ļoti bieži	13,5 %	0,4 %
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	12,7 %	1,6 %
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Sistēmiskas ievadīšanas izraisīta reakcija ^e			
	Lietojot intravenozi ievadāmo izatuksimabu ^f	Ļoti bieži	47,5 %	0,6 %
	Lietojot subkutāni ievadāmo izatuksimabu ^g	Bieži	2,7 %	0 %
	Reakcijas injekcijas vietā ^{e,g}			
	Lietojot subkutāni ievadāmo izatuksimabu	Bieži	8,1 %	0 %

^a Termins “pneimonija” apvieno vairākus terminus.

^b Pamatojoties uz to otru primāro ļaundabīgo audzēju skaitu, par ko ziņots pētījuma ārstēšanas periodā un pēc tā beigām.

^c Hematoloģiskās laboratoriskās vērtības kā terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības tika reģistrētas tikai tad, ja to dēļ tika pārtraukta ārstēšana un/vai mainīta deva un/vai konstatēta atbilstība nopietnības kritērijam.

Termins “neitropēnija” apvieno šādus terminus: neitropēnija un samazināts neitrofilo leukocītu skaits.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi par intravenozi ievadāmu izatuksimabu.

^e Skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

^f Pamatojoties uz intravenozi ievadāmā izatuksimaba klīnisko pētījumu (N=177).

^g Pamatojoties uz subkutāni ievadāmā izatuksimaba klīnisko pētījumu (N=74).

MedDRA 27.0

Izatuksimabs kombinācijā ar bortezomibu, lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-VRd)

7. tabulā ir iekļauti apvienotie drošuma dati par 904 pacientiem ar NDMM, kuriem bija piemērota vai nebija piemērota autologu cilmes šūnu transplantācija, kuri tiek ārstēti ar izatuksimaba subkutāni ievadāmo 1400 mg devu (141 pacients) vai ar izatuksimaba intravenozi ievadāmo devu 10 mg/kg (763 pacienti). Dati ietver pacientus no pētījumiem IsaSoCut (IIT17756), GMMG-HD8 (IIT17041), IMROZ, TCD13983 un GMMG-HD7 (IIT15403).

7. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar izatuksimaba subkutānas vai intravenozas zāļu formas, bortezomība, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstētiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 904)	
			Jebkāda pakāpe	≥3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya ^a	Ļoti bieži	19,9 %	14,7 %
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	15,2 %	0,7 %
	Bronhīts	Ļoti bieži	11,8 %	1,7 %
	Covid-19	Ļoti bieži	11,3 %	1,5 %
	Neitropēniska infekcija	Bieži	4,8 %	1,8 %
Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkrētizēti audzēji (tai skaitā cistas un polipi) ^b	Ādas vēzis	Bieži	3,3 %	1,0 %
	Norobežots audzējs (ne ādas vēzis)	Bieži	2,3 %	1,5 %
	Hematoloģiska ļaundabīga slimība	Retāk	0,3 %	0,1 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^c	Ļoti bieži	33,7 %	28,8 %
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	13,2 %	10,7 %
	Limfopēnija	Ļoti bieži	12,8 %	11,2 %
	Anēmija	Bieži	8,2 %	4,3 %
	Febrila neitropēnija	Bieži	1,5 %	1,4 %
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^d	Retāk	0,2 %	0,2 %
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži	12,3 %	1,9 %
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija	Ļoti bieži	29,2 %	3,3 %
	Polineuropātija	Ļoti bieži	10,0 %	2,1 %
	Reibonis	Bieži	7,0 %	0,2 %
Acu bojājumi	Katarakta	Ļoti bieži	15,8 %	6,1 %
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	29,9 %	5,0 %
	Aizcietējums	Ļoti bieži	22,9 %	1,7 %
	Vemšana	Bieži	5,4 %	0,3 %
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Ļoti bieži	10,6 %	2,0 %
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Ļoti bieži	11,9 %	1,5 %

Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (N = 904)	
			Jebkāda pakāpe	≥3. pakāpe
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska	Ļoti bieži	17,1 %	0,3 %
	Astēnija	Ļoti bieži	14,8 %	2,0 %
	Nespēks	Ļoti bieži	14,3 %	3,0 %
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	10,4 %	1,0 %
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa	Bieži	6,1 %	0,4 %
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Sistēmiskas ievadīšanas izraisīta reakcija ^e			
	Lietojot intravenozi ievadāmo izatuksimabu ^f	Ļoti bieži	19,9 %	1,2 %
	Lietojot subkutāni ievadāmo izatuksimabu ^g	Bieži	5,7 %	0 %
	Reakcijas injekcijas vietā ^{e,g} Lietojot subkutāni ievadāmo izatuksimabu	Ļoti bieži	18,4 %	0 %

^a Termins “pneimonija” apvieno vairākus terminus.

^b Pamatojoties uz to otru primāro ļaundabīgo audzēju skaitu, par ko ziņots pētījuma ārstēšanas periodā un pēc tā beigām.

^c Termins “neitropēnija” apvieno šādus terminus: neitropēnija un samazināts neitrofilo leikocītu skaits.

^d Pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzi par intravenozi ievadāmu izatuksimabu.

^e Skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

^f Pamatojoties uz izatuksimaba intravenozas ievadīšanas grupām izatuksimaba s.c. un i.v. lietošanas klīniskajos pētījumos (N=763).

^g Pamatojoties uz izatuksimaba subkutānas ievadīšanas grupām izatuksimaba s.c. ievadīšanas klīniskajos pētījumos (N=141).

MedDRA 27.0

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sistēmiskas ievadīšanas izraisītās reakcijas (SIIR)

Klīniskajos pētījumos (IRAKLIA, IZALCO, IsaSoCut, GMMG-HD8 un TCD15484, N=522) par SIIR saistībā ar subkutāni ievadāmo izatuksimabu tika ziņots 3,1 % pacientu. SIIR pirmās ievadīšanas laikā radās 1,9 % pacientu, bet turpmākajās ievadīšanas reizēs 1,3 % pacientu. Pacienti, kuriem radās SIIR, tās radās laikā no ievadīšanas dienas (42,1 % pacientu) līdz 3 dienām pēc ievadīšanas (15,8 % pacientu). Par 1. pakāpes SIIR tika ziņots 1,9 % pacientu, par 2. pakāpes - 1,0 % un par 3. pakāpes - 0,2 % pacientu. Par 4. vai 5. pakāpes SIIR netika ziņots. Visas SIIR izzuda 1 dienas laikā 42,1 % pacientu, 2 dienu laikā 15,8 % pacientu un vismaz 3 dienu laikā 42,1 % pacientu. SIIR dēļ izatuksimaba s.c. ievadīšana netika pārtraukta vai pilnībā izbeigta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Multiplās mielomas klīniskajos pētījumos, ievadot izatuksimabu intravenozi, par anafilaktiskām reakcijām saistībā ar infūzijas izraisītām reakcijām tika ziņots 0,3 % pacientu. Pēcreģistrācijas periodā, lietojot izatuksimabu intravenozi, ziņots par letāliem anafilaktisku reakciju gadījumiem.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

Klīniskajos pētījumos (IRAKLIA, IZALCO, IsaSoCut, GMMG-HD8 un TCD15484, N=522) par reakcijām injekcijas vietā (RIV) saistībā ar izatuksimaba subkutānu ievadīšanu tika ziņots 11,9 % (10 % 1. pakāpe un 1,9 % 2. pakāpe) pacientu un 1,48 % injekciju (154 epizodes uz 10 422 injekcijām). Par 3., 4. vai 5. pakāpes RIV netika ziņots. RIV ievadīšanas dienā radās 85,9 % pacientu.

Visas RIV izzuda, 74,3 % šo reakciju izzuda tajā pašā dienā. Lietojot Isa-SC + Pd un Isa-SC + Kd, 5 % pacientu radās RIV simptomi (Isa-VRd pētījumos šī informācija nav apkopota). Biežākie (>1 %) RIV simptomi bija apsārtums injekcijas vietā (3,4 %), pietūkums injekcijas vietā (1,8 %) un sāpes injekcijas vietā (1,6 %).

Pētījumā IZALCO RIV sastopamība (8,1 % pacientu), ievadot zāles ar CirCLIQ OBDS (0,86 % ar CirCLIQ OBDS izdarīto injekciju) vai manuāli (1,34 % manuālo injekciju), bija līdzīga.

Pētījumā IRAKLIA 12 pacientiem (4,6 % pacientu, 55 ievadīšanas reizes), kuriem vismaz viena Sarclisa deva subkutāni tika ievadīta mājās apstākļos, tika ziņots par vienu RIV gadījumu. RIV bija viena 1. pakāpes epizode, kas izzuda tajā pašā dienā.

Infekcijas

Klīniskajos pētījumos ar izatuksimaba intravenozo un subkutāno zāļu formu (N=2656) biežāk ziņotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcija (23,0 %), pneimonija (22,0 %) un bronhīts (11,0 %). Par ≥3. pakāpes infekcijām tika ziņots 29,9 % pacientu, tai skaitā 16,6 % pacientu bija ≥3. pakāpes pneimonija. Par nopietnām infekcijām tika ziņots 29,0 % pacientu. Biežākā nopietnā infekcija bija pneimonija (16,5 %). Par terapijas pārtraukšanu infekcijas dēļ tika ziņots 4,0 % pacientu. Par letālām infekcijām tika ziņots 3,4 % pacientu. Neitropēniskas komplikācijas tika novērotas 9,0 % pacientu, tai skaitā 2,5 % pacientu bija febrila neitropēnija un 7,2 % - neitropēniskas infekcijas.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Izatuksimaba intravenozās un subkutānās zāļu formas klīniskajos pētījumos (N=2656) par otru primāru ļaundabīgo audzēju (SPM) tika ziņots 144 pacientiem (5,4 %), rādītājs bija 3,0 uz 100 persongadiem. SPM bija ādas vēzis 89 pacientiem (3,4 %), citi norobežoti audzēji, nevis ādas vēzis 52 pacientiem (2,0 %) un hematoloģiskas ļaundabīgas slimības 8 pacientiem (0,3 %). Biežāk ziņotie SPM bija ādas bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma (attiecīgi 1,5 % un 1,6 % pacientu). Pētījumos, kuros tika apkopota šī informācija (N=2518), ārstēšana SPM dēļ pilnībā tika izbeigta 26 pacientiem (1,0 %).

Sirds mazspēja

Izatuksimaba intravenozās un subkutānās zāļu formas klīniskajos pētījumos (N=2656) par sirds mazspēju tika ziņots 38 pacientiem (1,4 %). Pacientiem, kuri saņēma intravenozi vai subkutāni ievadāmo izatuksimabu kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu (IZALCO un IKEMA), tika ziņots par 10 sirds mazspējas gadījumiem (4,0 %), no kuriem 5 gadījumi bija nopietni (2,0 %). Pacientiem, kuri pētījumā IKEMA (Isa-IV + Kd salīdzinājumā ar Kd) saņēma intravenozi ievadāmo izatuksimabu, par sirds mazspēju tika ziņots 7,3 % pacientu Isa-IV + Kd grupā un 6,6 % pacientu Kd grupā. Nopietna sirds mazspēja tika novērota 4,0 % pacientu Isa-IV + Kd grupā un 3,3 % pacientu Kd grupā (skatīt karfilzomība zāļu aprakstu).

Hematoloģisko laboratorisko izmeklējumu vērtības

8. tabula. Hematoloģiskas laboratoriskās novirzes ārstēšanas periodā pacientiem, kuri saņēma Isa-SC + Pd vai Isa-IV + Pd

Laboratoriskais rādītājs	Subkutāni vai intravenozi ievadāmais izatuksimabs + pomalidomīds + deksametazons (N = 827)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Neitropēnija	96,1 %	30,1 %	50,9 %
Anēmija	96,8 %	21,6 %	0 %
Limfopēnija	92,8 %	41,5 %	9,8 %
Trombocitopēnija	85,0 %	13,8 %	13,8 %

Procentu aprēķināšanai izmantotais saucējs ir to pacientu skaits, kuriem apskatītajā novērošanas periodā ir iegūti rezultāti vismaz 1 laboratoriskā izmeklējumā.

CTCAE versija: 5

9. tabula. Hematoloģiskas laboratoriskās novirzes ārstēšanas periodā pacientiem, kuri saņēma Isa-SC + Kd vai Isa-IV + Kd

Laboratoriskais rādītājs	Subkutāni vai intravenozi ievadāmais izatuksimabs + karfilzomibs + deksametazons (N = 251)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Anēmija	100 %	23,2 %	0 %
Limfopēnija	93,6 %	52,8 %	15,2 %
Trombocitopēnija	93,2 %	16,4 %	11,2 %
Neitropēnija	56,4 %	17,2 %	2,4 %

Procentu aprēķināšanai izmantotais saucējs ir to pacientu skaits, kuriem apskatītajā novērošanas periodā ir iegūti rezultāti vismaz 1 laboratoriskā izmeklējumā.

CTCAE versija: 5

10. tabula. Hematoloģiskas laboratoriskās novirzes ārstēšanas periodā pacientiem, kuri saņēma Isa-SC + VRd vai Isa-IV + VRd

Laboratoriskais rādītājs	Subkutāni vai intravenozi ievadāmais izatuksimabs + bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons (N = 904)		
	Visas pakāpes	3. pakāpe	4. pakāpe
Anēmija	90,5 %	8,6 %	0 %
Limfopēnija	77,9 %	30,7 %	11,3 %
Trombocitopēnija	58,3 %	9,0 %	7,8 %
Neitropēnija	59,2 %	19,7 %	9,5 %

Procentu aprēķināšanai izmantotais saucējs ir pacientu skaits, kuriem apskatītajā novērošanas periodā ir iegūti rezultāti vismaz 1 laboratoriskā izmeklējumā.

CTCAE versija: 5.

Gados vecāki pacienti

No visiem pacientiem, kuri piedalījās subkutāni un intravenozi ievadāmā izatuksimaba klīniskajos pētījumos (N=2656), 43,8 % (1165 pacienti) bija jaunāki par 65 gadiem, 41,4 % (1099 pacienti) bija 65-74 gadus veci, un 14,8 % (392 pacienti) bija vismaz 75 gadus veci. Gados vecāko pacientu grupā un jaunāko pacientu grupās novēroja drošuma atšķirības. Par ≥ 3 . pakāpes terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 69,0 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 80,2 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 78,8 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. 3. pakāpes un smagāka neitropēnija gados vecākiem pacientiem radās biežāk: sastopamība bija 19,4 % pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem, 24,8 % pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 28,6 % 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem. ≥ 3 . pakāpes infekcija gados vecākiem pacientiem radās biežāk: sastopamība bija 24,2 % pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem, 34,2 % pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 34,7 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Par 5. pakāpes terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 5,2 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 7,1 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 10,5 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Par nopietnām terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 45,5 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 56,6 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 59,9 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Par terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ terapija noteikti bija jāpārtrauc, ziņoja 6,0 % pacientu, kuri jaunāki par 65 gadiem, 12,3 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 13,0 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem. Jaundiagnosticētas multiplās mielomas pētījumos (N=904) par 5. pakāpes terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām tika ziņots 1,8 % par 65 gadiem jaunāku pacientu, 6,4 % pacientu 65-74 gadu vecumā un 11,8 % pacientu 75 gadu vecumā un vecākiem.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskos proteīnus, ir iespējama imūngenitāte pret izatuksimabu.

Par antivielām pret zālēm (*anti-drug antibodies*; ADA) pēc izatuksimaba subkutānas ievadīšanas tika ziņots retāk (4,9 % pacientu RRMM pētījumos un 15,9 % pacientu NDMM pētījumos). Mazā pacientu ar ADA apakšgrupā netika konstatēta ADA ietekme uz izatuksimaba farmakokinētiku, drošumu vai efektivitāti.

Pediātriskā populācija

Izatuksimaba drošums bērniem nav pierādīts. Dati par izatuksimaba subkutānu ievadīšanu nav pieejami.

Ziņots, ka 2. fāzes vienas grupas pētījumā ar intravenozi ievadāmo izatuksimabu, kurā piedalījās 67 pediātriskie pacienti ar recidivējošu vai refraktāru akūtu limfoblastisku leikozi vai akūtu mieloīdu leikozi, un kuriem visiem tika vērtēts zāļu drošums, 79,1 % pacientu tika novērotas ar ārstēšanu saistītas ≥ 3 . pakāpes blakusparādības. Visbiežāk novērotās ar ārstēšanu saistītās ≥ 3 . pakāpes blakusparādības, kas radās > 10 % pacientu, bija febrila neitropēnija (41,8 %), septiskais šoks (11,9 %) un stomatīts (10,4 %). Intravenozi ievadāmā izatuksimaba pievienošana ķīmijterapijas standartshēmām nemainīja paredzamo drošuma profilu, kas novērots, izmantojot ķīmijterapijas standartshēmas šajā pediātriskajā populācijā, un atbilda pētījumos ICARIA-MM un IKEMA novērotajam izatuksimaba drošuma profilam pieaugušiem multiplās mielomas pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Pieredzes par izatuksimaba pārdozēšanu klīniskajos pētījumos nav. Klīniskajos pētījumos subkutāni ir ievadītas izatuksimaba devas līdz 1400 mg.

Ārstēšana

Specifisks antidots izatuksimaba pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāveic visi nepieciešamie pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FC02.

Darbības mehānisms

Izatuksimabs ir no IgG1 atvasināta monoklonāla antiViela, kas piesaistās pie CD38 receptora specifiska ekstracelulāra epitopa. CD38 ir transmembrānas glikoproteīns, kas lielā daudzumā atrodams uz multiplās mielomas šūnām.

In vitro izatuksimabs darbojas ar IgG Fc-atkarīgiem mehānismiem, kuri ietver no antivielām atkarīgu šūnu mediētu citotoksicitāti (ADCC; *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*), no antivielām atkarīgu šūnu fagocitozi (ADCP; *antibody dependent cellular phagocytosis*) un no komplementa

atkarīgu citotoksicitāti (*CDC; complement dependent cytotoxicity*). Izatuksimabs var arī ierosināt audzēja šūnu bojāeju, inducējot apoptozi ar mehānismu, kas nav atkarīgs no Fc.

In vitro izatuksimabs bloķē kalciju mobilizējošās cikliskās ADF-ribozes (cADFR) sintēzi un hidrolīzi katalizējošā CD38 enzimatisko aktivitāti. Izatuksimabs inhibē cADFR veidošanos no ekstracelulārā nikotīnamīda adenīna dinukleotīda (NAD) multiplās mielomas šūnās.

In vitro izatuksimabs var aktivizēt dabiskās galētājšūnas bez CD38 pozitīvu mērķa audzēja šūnu klātbūtnes.

In vivo ar izatuksimaba intravenozās zāļu formas monoterapiju ārstēto pacientu perifērajās asinīs novēroja kopējā CD16⁺ un CD56⁺ dabisko galētājšūnu, CD19⁺ B šūnu, CD4⁺ T šūnu un T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) absolūtā skaita samazināšanos. Turklāt multiplās mielomas pacientiem izatuksimabs inducēja T šūnu receptoru spektra klonālu ekspansiju, kas liecina par adaptīvu imūnās sistēmas atbildes reakciju.

Salīdzinājumā ar izatuksimaba lietošanu monoterapijā, izatuksimaba un pomalidomīda kombinācija *in vitro* pastiprina CD38 ekspresējošo multiplās mielomas šūnu līzi efektoršūnu ietekmē (*ADCC*) un tiešas audzēja šūnu nonāvēšanas rezultātā. *In vivo* eksperimenti ar dzīvniekiem, izmantojot cilvēka multiplās mielomas ksenotransplantāta modeli pelēs, pierādīja, ka izatuksimaba un pomalidomīda kombinācija palielina pretaudzēju aktivitāti salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu izatuksimabu vai pomalidomīdu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā pieredze par izatuksimaba subkutānu ievadīšanu

Recidivējoša un/vai refraktāra multiplā mieloma

IRAKLIA (EFC15951, Isa-SC + Pd vs Isa-IV + Pd)

IRAKLIA ir daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts 2 grupu, līdzvērtīguma 3. fāzes pētījums pacientiem ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu (RMMM). Šajā pētījumā tika salīdzināta subkutāni ievadītas izatuksimaba 1400 mg devas un intravenozā infūzijā ievadītas izatuksimaba 10 mg/kg devas efektivitāte, farmakokinētika un drošums kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (Isa-SC + Pd salīdzinājumā ar Isa-IV + Pd).

Pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu, kas ietvēra lenalidomīdu un proteasomu inhibitoru, un slimība bija progresējusi lenalidomīda terapijas laikā vai 60 dienu laikā pēc tās beigām.

Kopumā 531 pacients tika randomizēts attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu fiksētu izatuksimaba 1400 mg devu subkutāni ar CirCLIQ OBDS (Isa-SC + Pd grupa, 263 pacienti), vai 10 mg/kg izatuksimaba intravenozā infūzijā (Isa-IV + Pd grupa, 268 pacienti) kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu. Sākot ar 6. ciklu, 15. dienā Isa-SC grupas pacientiem tika ierosināta zāļu ievadīšana mājas apstākļos, ko veic veselības aprūpes speciālists. Lēmums ierosināt zāļu ievadīšanu mājas apstākļos 15. dienā tika pieņemts, pamatojoties uz to, ka 4. un 5. ciklā netika novērota sistēmiskas ievadīšanas izraisīta reakcija, kā arī ņemot vērā hematoloģiskos izmeklējumus katra attiecīgā cikla 1. dienā un pētnieka vērtējumu. No 202 pacientiem, kuri pētījumā tika iekļauti valstīs, kurās tas bija atļauts, divpadsmit (12) pacienti saņēma vismaz vienu injekciju mājas apstākļos, ko ievadīja veselības aprūpes speciālists, un kopējais mājas apstākļos ar CirCLIQ OBDS veikto injekciju skaits bija 55. Abās grupās ārstēšana tika veikta 28 dienu ciklos līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Abās terapijas grupās izatuksimabs tika ievadīts vienreiz nedēļā pirmajā ciklā un turpmāk ik pēc divām nedēļām. Pomalidomīda 4 mg deva tika lietota iekšķīgi vienreiz dienā laikā no katra 28 dienu cikla 1. līdz 21. dienai. Deksametazons iekšķīgi pa 40 mg (20 mg $\geq$ 75 gadus veciem pacientiem) tika lietots katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā abām terapijas grupām bija līdzīgs. Pacientu vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons 31-86 gadi), 17,9 % pacientu bija $\geq$ 75 gadus veci; 69,4 % pacientu bija baltās rases pārstāvji, 20,9 % bija aziāti un 4,2 % melnās rases pārstāvji vai

afroamerikāņi; pacientu ar nieru darbības traucējumiem ($\text{aGF}\bar{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) īpatsvars bija 32 % Isa-SC+ Pd grupā un 23 % Isa-IV+ Pd grupā. Saskaņā ar Starptautisko stadiju klasifikācijas sistēmu (*International Staging System*; ISS) pētījuma sākumā 59,3 % pacientu slimība bija I stadijā, 26,6 % – II stadijā un 12,1 % – III stadijā. Kopumā 20,5 % pacientu iekļaušanas brīdī pētījumā bija augsta riska hromosomu patoloģijas; $\text{del}(17\text{p})$, $\text{t}(4;14)$, $\text{t}(14;16)$ un hromosomas 1q21 patoloģija bija attiecīgi 10 %, 9,6 %, 2,1 % un 35,6 % pacientu. Ķermeņa masas mediāna bija 72 kg (diapazons: 36–161 kg), 32 % pacientu ķermeņa masa bija $\leq 65 \text{ kg}$, 44,1 % ķermeņa masa bija no $> 65 \text{ kg}$ līdz $\leq 85 \text{ kg}$, un 23,9 % ķermeņa masa bija $> 85 \text{ kg}$.

Iepriekš izmantoto terapijas līniju skaita mediāna bija 2 (diapazons 1–8) un 30 % pacientu iepriekš bija saņēmuši vienas līnijas terapiju. Visi pacienti, izņemot vienu, iepriekš bija saņēmuši proteasomu inhibitoru un lenalidomīdu, un 56 % pacientu iepriekš bija veikta cilmes šūnu transplantācija. 14,1 % pacientu Isa-SC + Pd grupā iepriekš bija saņēmuši daratumumabu, salīdzinot ar 10,8 % pacientu Isa-IV + Pd grupā. Lielākā daļa pacientu (83,6 %) bija rezistenti pret lenalidomīdu, 50 % — pret proteasomu inhibitoru, bet 44 % — gan pret imūnmodulatoru, gan pret proteasomu inhibitoru.

Izatuksimaba terapijas ilguma mediāna abās terapijas grupās bija 34 nedēļas. 99,9 % injekciju (5140 no 5145 injekcijām) tika ievadīta pilna deva ar CirCLIQ OBDS. Injekcijas ar CirCLIQ OBDS ilguma mediāna bija 13 minūtes, un lielākā daļa (97,9 %) injekciju tika veikta ≤ 20 minūšu laikā.

Pētījums IRAKLIA tika izstrādāts, lai, pamatojoties uz primārajiem līdzvērtīgajiem efektivitātes mērķa kritērijiem — kopējo atbildes reakcijas rādītāju (*Overall Response Rate*; ORR) un farmakokinētisko mērķa kritēriju C_{trough} līdzsvara stāvoklī (kas atbilst līmenim pirms devas ievadīšanas 6. cikla 1. dienā), pierādītu, ka ārstēšana ar 1400 mg izatuksimaba subkutānu injekciju ir vismaz tikpat efektīva kā ārstēšana ar intravenozi ievadītu izatuksimabu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

ORR rezultātus vērtēja neatkarīga atbildes reakcijas vērtēšanas komiteja, pamatojoties uz centrālās laboratorijas datiem par M proteīnu un centralizētas radioloģisko izmeklējumu izvērtēšanas rezultātiem, izmantojot Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group*; IMWG) kritērijus.

Novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 12 mēneši, rezultāti liecina, ka, ņemot vērā ORR un C_{trough} līdzsvara stāvoklī, izatuksimaba 1400 mg deva, kas ievadīta subkutāni kombinācijā ar Pd, ir līdzvērtīga izatuksimaba 10 mg/kg devai, kas ievadīta intravenozi kombinācijā ar Pd (skatīt 5.2. apakšpunktu). Attiecībā uz ORR līdzvērtīga efektivitāte tika pierādīta, jo relatīvā riska 95 % TI apakšējā robežvērtība 1,008 [95 % TI: no 0,903 līdz 1,126] bija lielāka par līdzvērtības robežvērtību 0,839.

ORR bija 71,1 % izatuksimaba subkutānas ievadīšanas grupā un 70,5 % izatuksimaba intravenozas ievadīšanas grupā.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 11. tabulā.

11. tabula.* Subkutāni ievadāma izatuksimaba efektivitāte salīdzinājumā ar intravenozi ievadāmo izatuksimabu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu multiplās mielomas ārstēšanā (IRAKLIA)

Mērķa kritēriji	Subkutāni ievadāmais izatuksimabs + pomalidomīds + deksametazons (Isa SC-Pd) (N=263)	Intravenozi ievadāmais izatuksimabs + pomalidomīds + deksametazons (Isa IV-Pd) (N=268)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (sCR, CR, VGPR vai PR) n (%) ^a	187 (71,1 %)	189 (70,5 %)
[95 % TI] ^b	[no 65,22 % līdz 76,5 %]	[no 64,67 % līdz 75,91 %]
Relatīvais risks [95 % TI] ^c salīdzinājumā ar Isa-IV+Pd	1,008 [no 0,903 līdz 1,126]	
VGPR vai labāks rādītājs n (%) [95 % TI]	122 (46,4 %) [no 40,24 % līdz 52,62 %]	123 (45,9 %) [no 39,82 % līdz 52,07 %]

* Datu apkopošanas noslēguma datums: 2024. gada 06. novembris. Novērošanas ilguma mediāna: 12 mēneši.

^a sCR, CR, VGPR un PR vērtēja neatkarīga atbildes reakcijas vērtēšanas komiteja (IRC), izmantojot IMWG atbildes reakcijas kritērijus.

^b Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^c Aprēķināts, izmantojot *Farrington-Manning* metodi. Vismaz līdzvērtība tika pierādīta, ja 95 % TI apakšējā robežvērtība bija 0,839 vai augstāka.

Pacientu apmierinātība tika vērtēta, izmantojot Pacientu pieredzes un apmierinātības aptaujas anketu (*Patient Experience and Satisfaction Questionnaire*; PESQ). ITT populācijā to pacientu sastopamība, kuri atbildēja, ka ir apmierināti vai ļoti apmierināti ar injekcijas metodi, kas tika izmantota izatuksimaba ievadīšanai (PESQ 8. jautājums), bija 70 % Isa-SC + Pd grupā un 53,4 % Isa-IV + Pd grupā, un koriģētais relatīvais risks bija 1,304 (95 % TI: no 1,136 līdz 1,496). Tā kā pētījuma plānojums bija atklāts, nevar izslēgt iespēju, ka rezultāti ir neobjektīvi.

IZALCO (ACT17453, Isa-SC + Kd)

Pētījumā IZALCO tika pētītas pacientu preferences (galvenais sekundārais mērķa kritērijs) starp izatuksimaba 1400 mg devas subkutānu ievadīšanu ar šļirci un ievadīšanu ar OBDS. Kopumā 74 dalībnieki tika randomizēti attiecībā 3:1, lai saņemtu 1400 mg izatuksimaba devu subkutāni ievadot manuāli vai ievadot ar OBDS. Pēc pirmajiem 3 cikliem katram dalībniekam ievadīšanas metode tika mainīta (no OBDS uz manuālu un otrādi) vēl 3 cikliem. 7. ciklā katrs dalībnieks izvēlējās sev vēlamo ievadīšanas metodi atlikušajam pētījuma laikam. No 47 pacientiem, kuru attieksmi pret lietošanas veidu varēja novērtēt 6. ciklā, 74,5 % (95 % TI: 59,65–86,1 %) deva priekšroku zāļu ievadīšanai ar CirCLIQ OBDS (vienpusējā p vērtība: 0,0004, statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinājumā ar nulles hipotēzi par izvēles rādītāju ≤50 %).

Klīniskā pieredze par izatuksimaba intravenozu ievadīšanu

Recidivējoša un (vai) refraktāra multiplā mieloma

ICARIA-MM (EFC14335, Isa-IV + Pd salīdzinājumā ar Pd)

Izatuksimaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu vērtēja ICARIA-MM (EFC14335) pētījumā – daudzcentru, starptautiskā, randomizētā, atklātā 2 grupu 3. fāzes pētījumā pacientiem ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu. Pacienti iepriekš bija

saņēmuši vismaz divas terapijas, tai skaitā lenalidomīdu un proteasomu inhibitoru, un slimība bija progresējusi iepriekšējās terapijas laikā vai 60 dienu laikā pēc iepriekšējās terapijas beigām. Pacientus ar primāri refraktāru slimību izslēdza no pētījuma.

Pavisam 307 pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu izatuksimabu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (Isa-Pd, 154 pacienti) vai pomalidomīdu un deksametazonu (Pd, 153 pacienti). Terapiju abās grupās lietoja 28 dienu ciklos līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Izatuksimabu 10 mg/kg ievadīja i.v. infūzijas veidā vienu reizi nedēļā pirmajā ciklā un turpmāk ik pēc divām nedēļām. Pomalidomīda 4 mg lietoja iekšķīgi vienreiz dienā no katra 28 dienu cikla 1. līdz 21. dienai. Deksametazonu (iekšķīgi/intravenozi) 40 mg devā (20 mg $\geq$ 75 gadus veciem pacientiem) ievadīja tikai katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās bija līdzīgs, ar dažām nelielām neatbilstībām. Pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazonā no 36 līdz 86 gadiem), 19,9 % pacientu bija $\geq$ 75 gadus veci. ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums 0 bija 35,7 % pacientu izatuksimaba grupā un 45,1 % salīdzinājuma terapijas grupā, 1 – 53,9 % pacientu izatuksimaba grupā un 44,4 % salīdzinājuma terapijas grupā, 2 – 10,4 % pacientu izatuksimaba grupā un 10,5 % salīdzinājuma terapijas grupā, HOPS vai astma anamnēzē bija 10,4 % pacientu izatuksimaba grupā un 10,5 % salīdzinājuma terapijas grupā, izatuksimaba un salīdzinājuma terapijas grupā bija iekļauti attiecīgi 38,6 % un 33,3 % pacientu ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min/1,73 m²). Atbilstoši Starptautiskajai Stadijas noteikšanas sistēmai (ISS; *International Staging System*) iekļaušanas brīdī pētījumā I stadija bija 37,5 % pacientu (41,6 % izatuksimaba grupā un 33,3 % salīdzinājuma terapijas grupā), II stadija – 35,5 % pacientu (34,4 % izatuksimaba grupā un 36,6 % salīdzinājuma terapijas grupā) un III stadija – 25,1 % pacientu (22,1 % izatuksimaba grupā un 28,1 % salīdzinājuma terapijas grupā). Kopumā 19,5 % pacientu (15,6 % izatuksimaba grupā un 23,5 % salīdzinājuma terapijas grupā) iekļaušanas brīdī pētījumā bija augsta riska hromosomālas patoloģijas; del(17p), t(4;14) un t(14;16) bija attiecīgi 12,1 % (9,1 % izatuksimaba grupā un 15,0 % salīdzinājuma terapijas grupā), 8,5 % (7,8 % izatuksimaba grupā un 9,2 % salīdzinājuma terapijas grupā) un 1,6 % pacientu (0,6 % izatuksimaba grupā un 2,6 % salīdzinājuma terapijas grupā).

Iepriekšējo terapijas līniju skaita mediāna bija 3 (diapazonā no 2 līdz 11). Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši proteasomu inhibitoru, visi pacienti iepriekš bija saņēmuši lenalidomīdu un 56,4 % pacientu iepriekš bija veikta cilmes šūnu transplantācija. Lielākā daļa pacientu (92,5 %) bija refraktāri pret lenalidomīdu, 75,9 % - pret proteasomu inhibitoru un 72,6 % - gan pret imūnmodulatoru, gan pret proteasomu inhibitoru, 59 % pacientu bija refraktāri pret lenalidomīdu pēdējās līnijas terapijā.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 41,0 nedēļa Isa-Pd grupā salīdzinājumā ar 24,0 nedēļām Pd grupā.

ICARIA-MM pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression free survival*). PFS uzlabošanās izpaudās kā slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās ar Isa-Pd ārstētajiem pacientiem par 40,4 %.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 12. tabulā, un PFS un OS *Kaplan-Meier* līknes ir norādītas 1. un 2. attēlā.

12. tabula. Izatuksimaba efektivitāte kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu salīdzinājumā ar pomalidomīdu un deksametazonu multiplās mielomas ārstēšanā (ārstēt paredzēto pacientu analīze)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + pomalidomīds + deksametazons N = 154	Pomalidomīds + deksametazons N = 153
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^{a,b}		
Mediāna (mēneši) [95 % TI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Riska attiecība ^c [95 % TI]	0,596 [0,436-0,814]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^c	0,0010	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs^d		
Pacienti ar atbildes reakciju (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95 % TI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Izredžu attiecība salīdzinājumā ar salīdzinājuma terapiju [95 % eksaktais TI]	2,795 [1,715-4,562]	
p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^c	< 0,0001	
Stingrākiem kritērijiem atbilstoša pilnīga atbildes reakcija (sCR; <i>Stringent Complete Response</i>) + pilnīga atbildes reakcija (CR; <i>Complete Response</i>) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR; <i>Very Good Partial Response</i>) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Daļēja atbildes reakcija (PR; <i>Partial Response</i>) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR vai labāka atbildes reakcija n(%) [95 % TI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Izredžu attiecība salīdzinājumā ar salīdzinājuma terapiju [95 % eksaktais TI]	5,026 [2,514-10,586]	
p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^c	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums^{f,*}		
Mediāna mēnešos [95 % TI] ^g	13,27 [10,612-NS]	11,07 [8,542-NS]

^a PFS rezultātus vērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas vērtēšanas komiteja, pamatojoties uz centrālās laboratorijas datiem par M-proteīnu un centralizētu radioloģisko izmeklējumu pārskatu, izmantojot Starptautiskās Mielomas darba grupas (IMWG; *International Myeloma Working Group*) kritērijus.

^b Pacienti, kuriem pirms analīzes noslēguma datuma vai nākamās pretmielomas terapijas sākšanas datuma slimība nebija progresējusi un nebija iestājusies nāve, tika cenzēti tajā datumā no turpmāk minētajiem, kas iestājās pirmais – pēdējā derīgā slimības izvērtējuma datumā, kurā tika konstatēts, ka slimība nav progresējusi, un kas tika veikts pirms nākamās pretmielomas terapijas uzsākšanas (ja tāda vispār tika sākta), vai analīzes noslēguma datumā.

^c Stratificēts pēc vecuma (< 75 gadi salīdzinājumā ar ≥ 75 gadiem) un iepriekšējo terapijas līniju skaita (2 vai 3 salīdzinājumā ar > 3) atbilstoši IRT.

^d sCR, CR, VGPR un PR vērtēja IRC, izmantojot IMWG atbildes reakcijas kritērijus.

^e Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^f Atbildes reakcijas ilgums tika noteikts pacientiem, kuriem bija panākta vismaz daļēja atbildes reakcija (≥ PR) (93 pacientiem izatuksimaba grupā un 54 pacientiem salīdzinājuma terapijas grupā). Atbildes reakcijas ilguma *Kaplan-Meier* aprēķins.

^g TI *Kaplan-Meier* rādītājus aprēķina, izmantojot dzīvildzes funkcijas log-log transformāciju un *Brookmeyer* un *Crowley* metodes.

*Datu apkopošanas datums 2018. gada 11. oktobris. Novērošanas laika mediāna = 11,60 mēneši. RA < 1 liecina par labu Isa-Pd shēmas grupai.

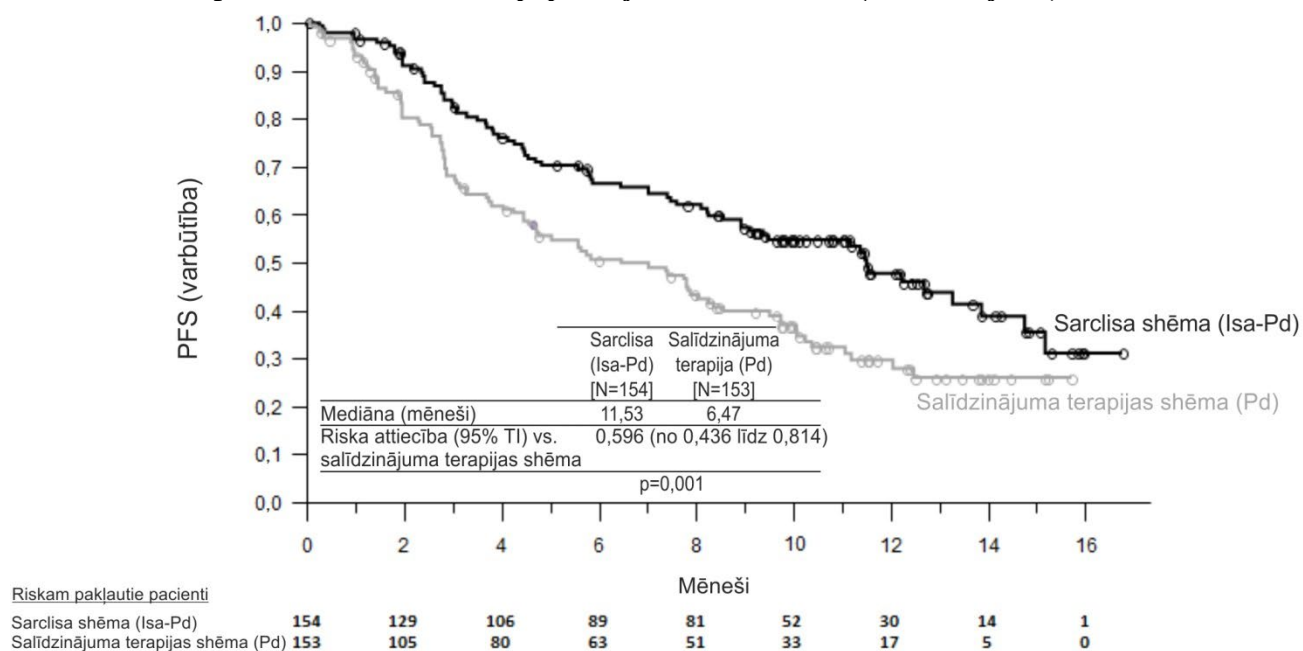
NS: nav sasniegts.

Pacientiem ar augsta riska citoģenētiskiem rezultātiem (centrālās laboratorijas vērtējumā) PFS mediāna bija 7,49 (95 % TI: no 2,628 līdz NC) Isa-Pd grupā un 3,745 (95 % TI: no 2,793 līdz 7,885) Pd grupā (RA = 0,655; 95 % TI: 0,334-1,283). PFS uzlabošanās Isa-Pd grupā novēroja arī ≥ 75 gadus veciem pacientiem (RA = 0,479; 95 % TI: 0,242-0,946), pacientiem ar III stadiju pēc ISS klasifikācijas

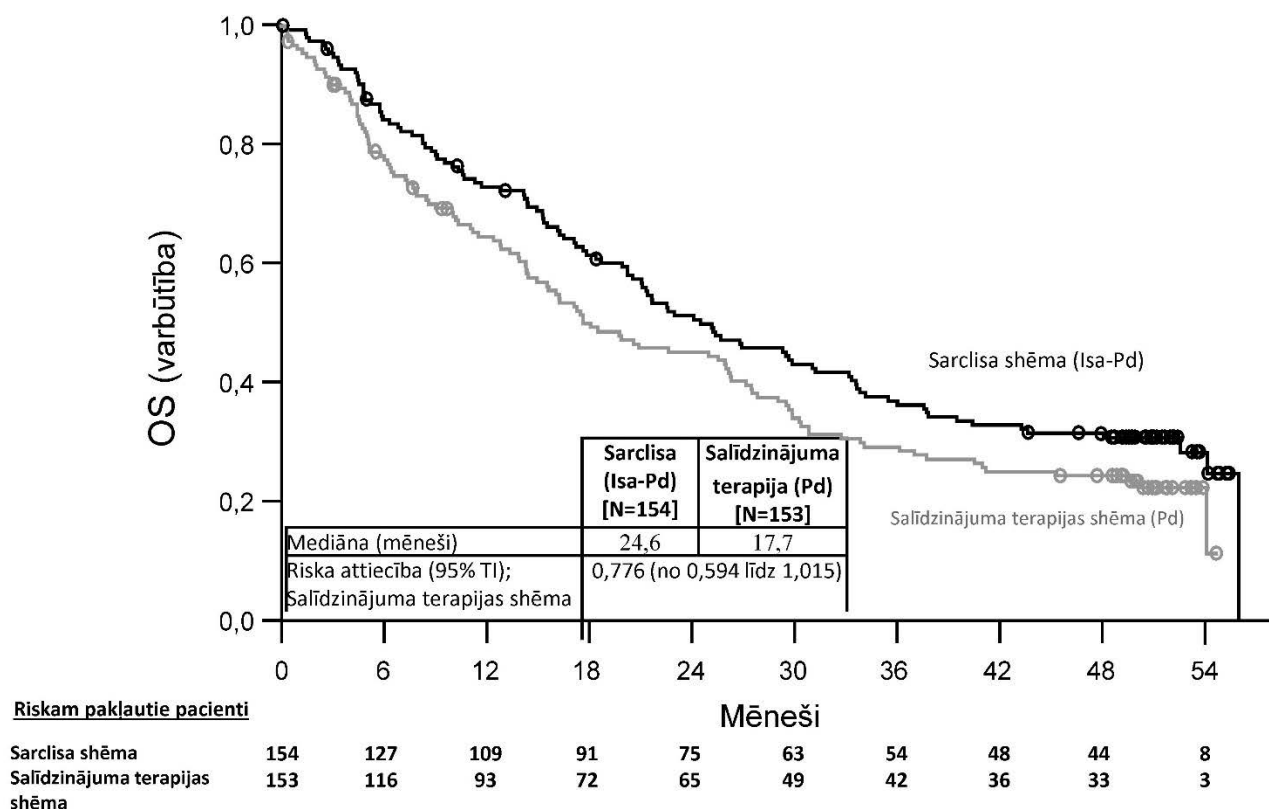
iekļaušanas brīdī pētījumā (RA = 0,635; 95 % TI: 0,363-1,110), pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 60 ml/min/1,73 m² (RA = 0,502; 95 % TI: 0,297-0,847) sākotnējā stāvoklī, pacientiem, kuriem iepriekš veiktas > 3 terapijas līnijas (RA = 0,590; 95 % TI: 0,356-0,977), pacientiem, kuri bija refraktāri pret iepriekšējo ārstēšanu ar lenalidomīdu (RA = 0,593; 95 % TI: 0,431-0,816) vai proteasomu inhibitoru (RA = 0,578; 95 % TI: 0,405-0,824) un tiem, kuri bija refraktāri pret lenalidomīdu pēdējā terapijas līnijā pirms iekļaušanas pētījumā (RA = 0,601; 95 % TI: 0,436-0,828). Lai izdarītu secinājumus par Isa-Pd efektivitāti pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar daratumumabu (1 pacients izatukšimaba grupā un nav tādu pacientu salīdzinājuma terapijas grupā), dati nav pietiekami.

Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai pacientiem ar atbildes reakciju bija 35 dienas Isa-Pd grupā un 58 dienas Pd grupā. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 52,44 mēneši, kopējā dzīvildzes mediāna bija 24,57 mēneši Isa-Pd grupā un 17,71 mēnesis Pd grupā (RA = 0,776, 95 % TI 0,594 līdz 1,015).

1. attēls. PFS Kaplan-Meier līknes – ITT populācija – ICARIA-MM (IRC vērtējums)



2. attēls. OS Kaplan-Meier līknes – ITT populācija – ICARIA-MM



Datu vākšanas beigu datums – 2023. gada 7. februāris.

ICARIA-MM (EFC14335) pētījumā izatuksimaba infūzijai tika izmantots atkarībā no ķermeņa masas aprēķināts tilpums. Nemainīga tilpuma infūzijas metode, kas aprakstīta 4.2. apakšpunktā, tika vērtēta TCD14079 pētījuma B daļā, un farmakokinētikas simulācijas apliecināja, ka farmakokinētika, infūzijai izmantojot pēc pacienta ķermeņa masas aprēķinātu tilpumu vai nemainīgu 250 ml tilpumu, atšķirās ļoti maz (skatīt 5.2. apakšpunktu). TCD14079 pētījuma B daļā nebija jaunu drošuma signālu vai efektivitātes un drošuma atšķirību salīdzinājumā ar ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246, Isa-IV + Kd salīdzinājumā ar Kd)

Izatuksimaba efektivitāte un drošums kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu tika vērtēts pētījumā IKEMA (EFC15246), kas bija daudzcentru, starptautisks, randomizēts, nemaskēts, divu grupu 3. fāzes pētījums par pacientiem ar recidivējošu un/vai refraktāru multiplo mielomu. Pacienti iepriekš bija saņēmuši no vienas līdz trim terapijām. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar primāri refraktāru slimību, kas iepriekš terapijā bija saņēmuši karfilzomību vai iepriekš bija refraktāri pret terapiju ar anti-CD38 monoklonālo antivielu.

Pavisam 302 pacienti tika randomizēti grupās attiecībā 3:2 terapijai vai nu ar izatuksimabukombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu (Isa-Kd, 179 pacienti), vai arī terapijai ar karfilzomību un deksametazonu (Kd, 123 pacienti). Abās grupās terapija tika ievadīta 28 dienu ciklos līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte. Izatuksimaba 10 mg/kg deva tika ievadīta i.v. infūzijas veidā pirmā cikla laikā vienu reizi nedēļā, bet turpmāk – katru otro nedēļu. Karfilzomibs 20 mg/m² devā i.v. infūzijas veidā tika ievadīts 1. cikla 1. un 2. dienā; 56 mg/m² devā – 1. cikla 8., 9., 15. un 16. dienā un 56 mg/m² devā – katra turpmākā 28 dienu cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā. Deksametazons (izatuksimaba un/vai karfilzomiba infūzijas dienās i.v., bet pārējās dienās perorāli (p.o.)) 20 mg devā tika lietots katra 28 dienu cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā.

Sākotnējā stāvoklī abas terapijas grupas pēc demogrāfiskā un slimības raksturojuma kopumā bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: 33-90), 8,9 % pacientu bija vecumā no 75 gadiem. Vērtējums 0 ECOG FS skalā bija 53,1 % pacientu Isa-Kd grupā un 59,3 % pacientu Kd grupā, vērtējums 1 - 40,8 % pacientu Isa-Kd grupā un 36,6 % pacientu Kd grupā, vērtējums 2 - 5,6 %

pacientu Isa-Kd grupā un 4,1 % pacientu Kd grupā, bet vērtējums 3 - 0,6 % pacientu Isa-Kd grupā un 0 % pacientu Kd grupā. To pacientu īpatsvars, kuriem bija nieru darbības traucējumi ($\text{aGF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Isa-Kd grupā bija 24,0 %, bet Kd grupā – 14,6 %. Atbilstoši Starptautiskajai stadijas noteikšanas sistēmai (ISS; *The International Staging System*) slimība I stadijā pētījumā sākumā bija 53,0 %, II stadijā – 31,1 %, bet III stadijā – 15,2 % pacientu. Atbilstoši pārskatītajai ISS (R-ISS; *The Revised-ISS*) slimība I stadijā pētījuma sākumā bija 25,8 %, II stadijā - 59,6 %, bet III stadijā – 7,9 % pacientu. 24,2 % pacientiem, iestājoties pētījumā, bija augsta riska hromosomu aberācijas; del(17p), t(4;14), t(14;16) tika noteiktas attiecīgi 11,3 %, 13,9 % un 2,0 % pacientu. 42,1 % pacientu tika konstatēta arī aberācija gain(1q21).

Iepriekš saņemto terapijas līniju skaita mediāna bija 2 (diapazons: 1-4), un 44,4 % pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 terapijas līniju. Visā pētījuma populācijā 89,7 % pacientu iepriekš bija lietojuši proteasomu inhibitorus, 78,1 % – imūnmodulatorus (to vidū 43,4 % pacientu iepriekš bija lietojuši lenalidomīdu), bet 61,3 % pacientu iepriekš bija veikta cilsšūnu transplantācija. Visā pētījumā 33,1 % pacientu slimība bija refraktāra pret iepriekš lietotajiem proteasomu inhibitoriem, 45,0 % pacientu - pret iepriekš lietotiem imūnmodulatoriem (to vidū 32,8 % pacientu – pret lenalidomīdu), bet 20,5 % pacientu slimība bija refraktāra gan pret proteasomu inhibitoru, gan pret imūnmodulatoru.

Terapijas ilguma mediāna Isa-Kd grupā bija 80,0 nedēļas, bet Kd grupā – 61,4 nedēļas.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā IKEMA bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Ar novērošanas laika mediānu 20,73 mēneši primārā PFS analīze uzrādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos, kas atspoguļoja slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 46,9 % pacientiem Isa-Kd grupā salīdzinājumā ar Kd grupu.

Efektivitātes rezultāti ir attēloti 13. tabulā, bet *Kaplan-Meier* PFS un OS līknes ir redzamas 3. un 4. attēlā.

13. tabula. Izatuksimaba, karfilzomība un deksametazona kombinētās terapijas efektivitāte salīdzinājumā ar karfilzomība un deksametazona kombināciju multiplās mielomas pacientiem (analīze ārstēt paredzēto [ITT] pacientu populācijā)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + karfilzomibs + deksametazons N = 179	Karfilzomibs + deksametazons N = 123
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^a Mediāna (mēneši) [95 % TI] Riska attiecība ^b [99 % TI] p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^b	NS [NS -NS] 0,531 [0,318-0,889] 0,0013	19,15 [15,77-NS]
Kopējais atbildes reakcijas īpatsvars^c Pret terapiju reaģējušie pacienti (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % TI] ^d p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^b Pilnīga atbildes reakcija (CR; <i>complete response</i>) Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR; <i>Very Good Partial Response</i>) Daļēja atbildes reakcija (PR; <i>Partial Response</i>)	86,6 % [0,8071-0,9122] 0,3859 39,7 % 33,0 % 14,0 %	82,9 % [0,7509-0,8911] 27,6 % 28,5 % 26,8 %
VGPR vai labāka atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR) [95 % TI] ^d p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^{b-e} CR^f [95 % TI] ^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]
Nenosakāmas minimālās atlieku slimības īpatsvars^g [95 % TI] ^d P vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^{b-e}	29,6 % [0,2303-0,3688] 0,0008	13,0 % [0,0762-0,2026]
Atbildes reakcijas ilgums^h *(PR vai labāka atbildes reakcija) Mediāna, mēneši [95 % TI] ⁱ Riska attiecība ^b [95 % TI]	NS [NS -NS] 0,425 [0,269-0,672]	NS [14,752-NS]

^a PFS rezultātus izvērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas komiteja (IRC; *Independent Response Committee*), pamatojoties uz centralizētā laboratorijā noteiktu M-proteīna līmeni un radioloģiskās attēldiagnostikas rezultāta centralizētu pārskatu saskaņā ar Starptautiskās Mielomas darba grupas (IMWG; *The International Myeloma Working Group*) kritērijiem.

^b Stratificēts pēc iepriekš saņemto terapijas līniju skaita (1 vai > 1) un stadiju pēc R-ISS (I un II vai III, vai nav noteikta) atbilstoši IRT.

^c sCR, CR, VGPR un PR noteica IRC atbilstoši IMWG atbildes reakciju kritērijiem.

^d Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^e Nomināla p vērtība.

^f Tests attiecībā uz CR tiks veikts galīgajā analīzē.

^g Pamatojoties uz jutības līmeni 10⁻⁵ atbilstoši NGS rezultātiem ITT populācijā.

^h Pamatojoties uz pacientiem ar atbildes reakciju ITT populācijā. Atbildes reakcijas ilguma aplēses pēc *Kaplan-Meier*.

ⁱ *Kaplan-Meier* aplēšu TI ir aprēķināti, izmantojot dzīvildzes funkcijas *log-log* transformāciju un *Brookmeyer* un *Crowley* metodes.

* Datu ievākšanas beigu datums – 2020. gada 7. februāris. Novērošanas ilguma mediāna = 20,73 mēneši. $HR < 1$ liecina par labu Isa-Kd grupai.
NS, nav sasniegts.

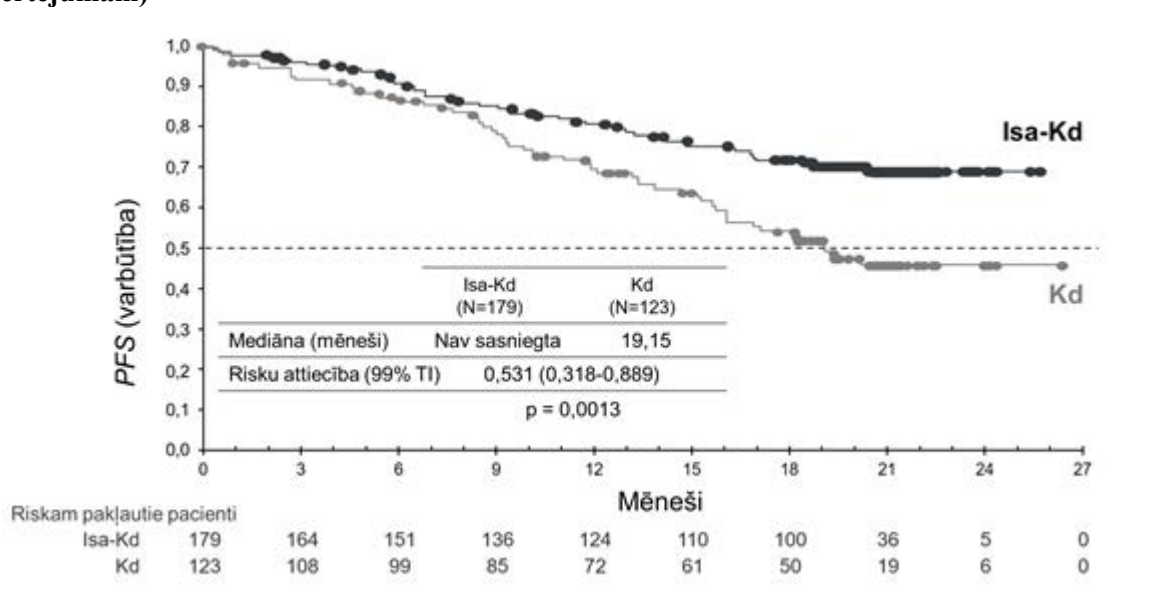
Isa-Kd grupā *PFS* palielināšanās tika novērota pacientiem ar augsta riska citoģenētiskajām aberācijām (noteikšana centralizētā laboratorijā, $RA = 0,724$; 95 % TI : 0,361-1,451), pacientiem ar hromosomu aberāciju gain(1q21) ($RA = 0,569$; 95 % TI : 0,330-0,981), pacientiem no 65 gadu vecuma ($RA = 0,429$; 95 % TI : 0,248-0,742), pacientiem ar aGfA (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² ($RA = 0,273$; 95 % TI : 0,113-0,660) sākotnējā stāvoklī, pacientiem ar > 1 iepriekš saņemtu terapijas līniju ($RA = 0,479$; 95 % TI : 0,294-0,778), pacientiem, kuriem, iestājoties pētījumā, bija slimības III stadija pēc ISS ($RA = 0,650$; 95 % TI : 0,295-1,434), un pacientiem ar refraktāru slimību pret iepriekšēju terapiju ar lenalidomīdu ($RA = 0,598$; 95 % TI : 0,339-1,055).

Jutības analizē, neveicot cenzēšanu pēc turpmāk saņemtas terapijas pret mielomu, *PFS* mediāna Isa-Kd grupā netika sasniegta (NS), bet Kd grupā tā bija 19,0 mēneši (95 % TI : 15,38-NS) ($RA=0,572$; 99 % TI : 0,354-0,925, $p = 0,0025$).

Lai izdarītu secinājums par Isa-Kd efektivitāti pacientiem, kas iepriekš terapijā saņēmuši daratumumabu, nebija pieejams pietiekami daudz datu (1 pacients izatuksimaba grupā un nebija neviena pacienta salīdzināmās terapijas grupā).

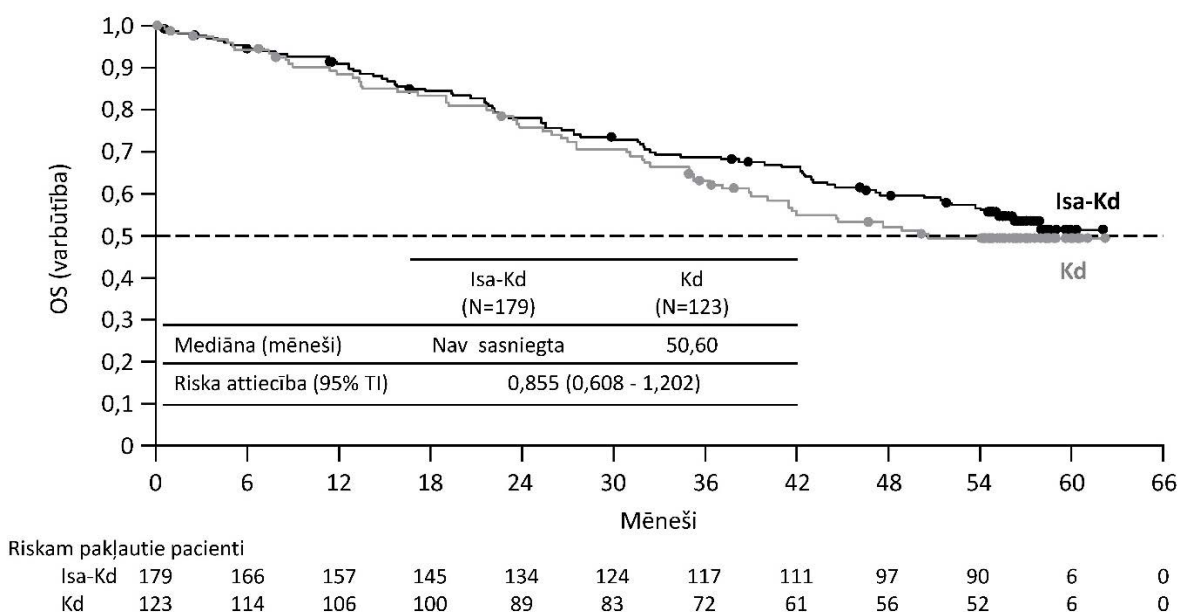
Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcija Isa-Kd grupā bija 1,08 mēneši, bet Kd grupā – 1,12 mēneši. Laika mediāna līdz nākamā mielomas ārstēšanas veida izmantošanas uzsākšanai bija 43,99 mēneši Isa-Kd grupā un 25,00 mēneši Kd grupā ($RA = 0,583$, 95 % TI : 0,429-0,792).

3. attēls. Kaplan-Meier *PFS* līknes – ITT populācija – pētījums IKEMA (atbilstoši IRC vērtējumam)



Datu ievākšanas beigu datums – 2020. gada 7. februāris.

4. attēls. Kaplan-Meier OS līknes – ITT populācija – pētījums IKEMA



Datu vākšanas beigu datums – 2023. gada 7. februāris.

No pacientiem, kuriem sākotnējā atāvoklī aGFĀ (MDRD) bija $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pilnīga nieru atbildes reakcija ($\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \geq 1$ izmeklējumā pēc pētījuma sākuma) tika novērota 52,0 % (13/25) pacientu Isa-Kd grupā un 30,8 % (4/13) pacientu Kd grupā. Noturīga pilnīga nieru atbildes reakcija (≥ 60 dienas) radās 32,0 % (8/25) pacientu Isa-Kd grupā un 7,7 % (1/13) pacientu Kd grupā. No 4 pacientiem Isa-Kd grupā un 3 pacientiem Kd grupā, kuriem sākotnējā stāvoklī bija smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ (MDRD) no > 15 līdz $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), minimāla nieru atbildes reakcija (no ≥ 30 līdz $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \geq 1$ izmeklējumā pēc pētījuma sākuma) tika novērota 100 % pacientu Isa-Kd grupā un 33,3 % pacientu Kd grupā.

Galīgā PFS analīze, pamatojoties uz novērošanas laika mediānu 43,96 mēneši, uzrādīja PFS mediānu 35,65 mēneši Isa-Kd grupā, salīdzinot ar 19,15 mēnešiem Kd grupā, ar riska attiecību 0,576 (95,4 % TI: 0,418 līdz 0,792). Galīgā pilnīga atbildes reakcija, kas noteikta, izmantojot validētu izatuksimabam specifisku IFE testu (*Sebیا Hydrashift*) (skatīt 4.5. apakšpunktu), bija 44,1 % Isa-Kd grupā, salīdzinot ar 28,5 % Kd grupā, ar izredžu attiecību 2,094 (95 % TI: 1,259 līdz 3,482, salīdzinošais $p = 0,0021$). Isa-Kd grupā 26,3 % pacientu sasniedza negatīvu MRD un CR, salīdzinot ar 12,2 % Kd grupā ar izredžu attiecību 2,571 (95 % TI: 1,354 līdz 4,882, salīdzinošais $p = 0,0015$). Pēc novērošanas ar ilguma mediānu 56,61 mēnesis, kopējās dzīvildzes mediāna Isa-Kd grupā netika sasniegta (95 % TI: 52,172 līdz NS) un bija 50,60 mēneši Kd grupā (95 % TI: 38,932 līdz NS) (RA = 0,855, 95 % TI: 0,608-1,202).

Jaundiagnosticēta multiplā mieloma

IMROZ (EFC12522, Isa-IV + VRd salīdzinājumā ar VRd)

Izatuksimaba un bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte un drošums ir vērtēts starptautiskā, randomizētā, atklātā, divu grupu 3. fāzes daudzcentru pētījumā IMROZ (EFC12522) pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu (NDMM), kuriem nebija piemērota cilmes šūnu transplantācija. No pētījuma tika izslēgti pacienti vecāki par 80 gadiem un pacienti ar blakusslimībām, kuru dēļ, pamatojoties uz pētnieka medicīnisko novērtējumu, pacientiem ar NDMM nevar veikt transplantācijas procedūras (piemēram, plaušu slimībām vai koronāro sirds slimību).

Kopumā 446 pacienti tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu vai nu izatuksimabu kombinācijā ar bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-VRd, 265 pacienti), vai bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (VRd, 181 pacients), ko abās grupās ievadīja četros 42 dienu ciklos indukcijas

periodā. Pēc 4. cikla pabeigšanas pacienti, sākot no 5. cikla, uzsāka nepārtrauktu ārstēšanas periodu ar 28 dienu cikliem līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Nepārtrauktas ārstēšanas periodā Isa-VRd grupas pacienti saņēma izatuksimabu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (Isa-Rd), un VRd grupas pacienti saņēma lenalidomīdu un deksametazonu (Rd).

Indukcijas periodā (1.-4. cikls, 42 dienu cikls) 10 mg/kg izatuksimaba ievadīja i.v. infūzijas veidā 1. cikla 1., 8., 15., 22. un 29. dienā un 2.-4. cikla 1., 15. un 29. dienā. Bortezomibu 1,3 mg/m² ievadīja subkutāni katra cikla 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. Lenalidomīdu 25 mg dienā lietoja iekšķīgi katra cikla 1.-14. un 22.-35. dienā. Deksametazonu (i.v. izatuksimaba infūziju dienās un iekšķīgi pārējās dienās) 20 mg dienā lietoja katra cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. un 33. dienā, bet ≥ 75 gadus veciem pacientiem to lietoja katra cikla 1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29. un 32. dienā.

Nepārtrauktas ārstēšanas periodā (sākot no piektā 28 dienu cikla) 10 mg/kg izatuksimaba ievadīja i.v. infūzijas veidā 5.-17. cikla 1. un 15. dienā un, sākot ar 18. ciklu, katra cikla 1. dienā. Lenalidomīdu 25 mg dienā lietoja iekšķīgi katra cikla 1.-21. dienā. Deksametazonu (i.v. izatuksimaba infūziju dienās un iekšķīgi pārējās dienās) 20 mg dienā lietoja katra cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī abās terapijas grupās bija līdzīgs. Pacientu vecuma mediāna bija 72 gadi (60-80 gadi), un 26 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci. ECOG FS 0 bija 46,4 % pacientu Isa-VRd grupā un 43,6 % pacientu VRd grupā, 1 bija 42,3 % Isa-VRd grupā un 45,9 % VRd grupā, 2 bija 10,9 % Isa-VRd grupā un 10,5 % VRd grupā, un 3 bija 0,4 % Isa-VRd grupā un 0 % VRd grupā. Pacientu īpatsvars ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²), bija 24,9 % Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 34,3 % VRd grupā. Pētījuma sākumā 24,9 % pacientu slimība bija 1. stadijā, 61,5 % pacientu 2. stadijā, un 10,2 % pacientu 3. stadijā saskaņā ar pārskatīto Starptautisko Stadijas noteikšanas sistēmu (*Revised International Staging System*; R-ISS). Pētījuma sākuma kopumā 15,1 % pacientu bija augsta riska hromosomu patoloģijas – del(17p), t(4;14) un t(14;16) bija attiecīgi 5,7 %, 7,9 % un 1,9 % pacientu, turklāt 35,8 % pacientu bija 1q21+.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 53,2 mēneši Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar 31,3 mēnešiem VRd grupā.

Pētījumā IMROZ primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna 59,73 mēneši, iepriekš plānotā otrā PFS starpposma analīzē ir novērota statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās, kas ir par 40,4 % mazāks slimības progresēšanas vai nāves risks pacientiem, kuri ārstēti ar Isa-VRd, salīdzinājumā ar VRd ārstētajiem pacientiem.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 15. tabulā, un PFS *Kaplan-Meier* līknes ir norādītas 5. attēlā.

14. tabula.* Izatuksimaba, bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte salīdzinājumā ar bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombināciju jaundiagnosticētas multiplās mielomas pacientiem, kuri nav piemēroti transplantācijai (analīze ārstēt paredzēto [ITT] pacientu populācijā)

Mērķa kritērijs	Izatuksimabs + bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons N = 265	Bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons N = 181
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^a Mediāna (mēneši) (95 % TI) Riska attiecība ^b (98,5 % TI) p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^b	NS (NS–NS) 0,596 (0,406–0,876) 0,0009	54,34 (45,21–NS)
CR vai labāka atbildes reakcija (sCR un CR) (95 % TI) ^c p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests) ^b	74,7 % (0,6904–0,7984) 0,0160	64,1 % (0,5664–0,7107)
Negatīva minimālā atlieku slimība^d un CR (95 % TI) ^c p vērtība (stratificēts <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) ^b	55,5 % (0,4927–0,6155) 0,0026	40,9 % (0,3365–0,4842)
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs^e Reaģējošie pacienti (sCR + CR + VGPR + PR) (95 % TI) ^c	91,3 % (0,8726–0,9442)	92,3 % (0,8736–0,9571)
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	10,9 %	5,5 %
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	63,8 %	58,6 %
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	14,3 %	18,8 %
Daļēja atbildes reakcija (PR)	2,3 %	9,4 %

^a PFS rezultātus izvērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas komiteja, pamatojoties uz centralizētā laboratorijā noteiktu M-proteīna līmeni un radioloģiskās attēldiagnostikas rezultāta centralizētu pārskatu saskaņā ar Starptautiskās Mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group*; IMWG) kritērijiem.

^b Stratificēts pēc vecuma (< 70 gadi salīdzinājumā ar ≥ 70 gadiem) un pārskatītās Starptautiskās Stadijas noteikšanas sistēmas (R-ISS) noteiktās slimības stadijas (1. vai 2. stadija salīdzinājumā ar 3. vai neklasificētu stadiju) atbilstoši IRT.

^c Aprēķināts, izmantojot *Clopper-Pearson* metodi.

^d Pamatojoties uz sensitivitātes līmeni 10⁻⁵ atbilstoši NGS rezultātiem ITT populācijā.

^e sCR, CR, VGPR un PR noteica IRC atbilstoši IMWG atbildes reakciju kritērijiem. Rezultāti ir interpretējami aprakstoši.

*Datu apkopošanas beigu datums – 2023. gada 26. septembris. Novērošanas ilguma mediāna bija 59,73 mēneši. NS – nav sasniegts.

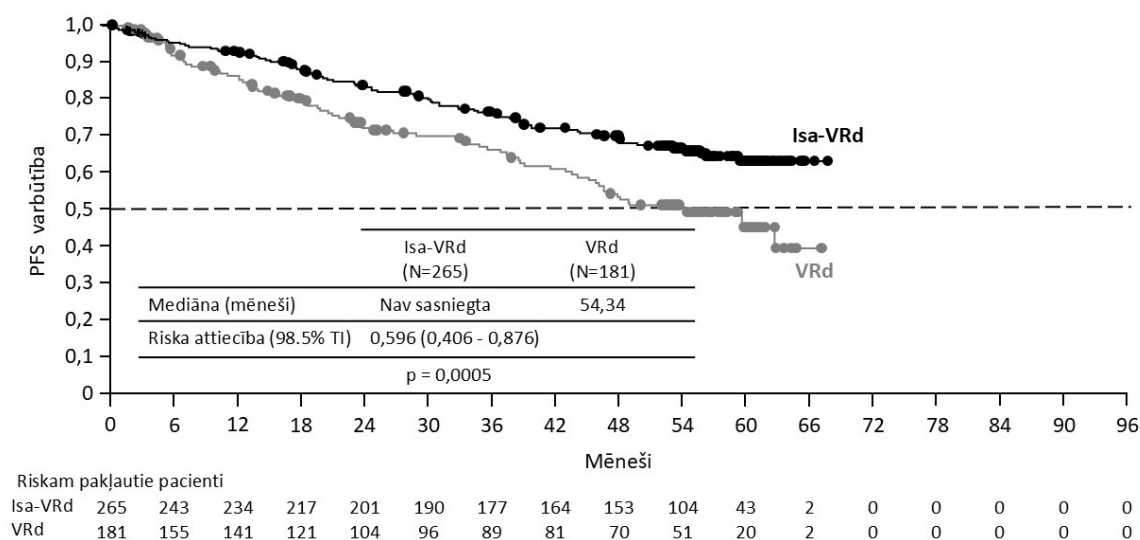
PFS uzlabošanas Isa-VRd grupā apstiprināja sensitivitātes analīžu rezultāti, un tā tika novērota lielākajā daļā pacientu apakšgrupu, tai skaitā pacientiem ar 1q21+ hromosomu patoloģiju (RA = 0,407; 95 % TI 0,253–0,653), ≥ 70 gadus vecajiem pacientiem (RA = 0,671, 95 % TI 0,463–0,972), pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī aGfā (MDRD) bija < 60 ml/min/1,73 m² (RA = 0,63; 95 % TI 0,371–1,068), un pacientiem ar ECOG FS > 1 (RA = 0,606; 95 % TI 0,246–1,493).

NGS MRD negativitāti (jutības robežvērtība bija 10⁻⁵) sasniedza 58,1 % pacientu Isa-VRd grupā, un laika mediāna līdz pirmajam NGS MRD negativitātes gadījumam bija 196,5 dienas (87–1834 dienas).

NGS MRD negativitāti (jutības robežvērtība bija 10^{-5}) sasniedza 43,6 % pacientu VRd grupā, un laika mediāna līdz pirmajam NGS MRD negativitātes gadījumam bija 197,0 dienu (107–1512 dienas). Noturīga vismaz 12 mēnešus ilga NGS MRD negativitāte tika novērota 46,8 % pacientu Isa-VRd grupā un 24,3 % pacientu VRd grupā.

Laika mediāna līdz slimības progresēšanai Isa-VRd grupā netika sasniegta, un tā bija 59,70 mēneši (95 % TI 48,164-NS) VRd grupā (RA = 0,414; 95 % TI 0,286-0,598). Atbildes reakcijas ilguma mediāna Isa-VRd grupā netika sasniegta, un tā bija 58,25 mēneši (95 % TI 44,583-NS) VRd grupā. Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai bija 1,51 mēnesis Isa-VRd grupā un 1,48 mēneši VRd grupā. Isa-VRd grupā pētāmo zāļu lietošana tika pārtraukta 52,1 % pacientu, un 14,3 % pacientu tā tika pārtraukta slimības progresēšanas dēļ. VRd grupā pētāmo zāļu lietošana tika pārtraukta 75,7 % pacientu, un 37 % pacientu tā tika pārtraukta slimības progresēšanas dēļ. Laika mediāna līdz nākamā mielomas ārstēšanas veida uzsākšanai Isa-VRd grupā netika sasniegta, un VRd grupā tā bija 63,57 mēneši (RA = 0,376, 95 % TI 0,265-0,534). Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta nevienā terapijas grupā. Pamatojoties uz kopējās dzīvildzes datu aprakstošās analīzes rezultātiem, VRd grupā bija nomiruši 26 % pacientu un VRd grupā 32,6 % pacientu (RA = 0,776, 99,97 % TI 0,407-1,48).

5. attēls. PFS Kaplan-Meier līknes pētījuma IMROZ ITT populācijā (saskaņā ar IRC novērtējumu)



Datu ievākšanas beigu datums – 2023. gada 26. septembris.

Pētījums GMMG-HD7 (IIT 15403, Isa-IV + VRd salīdzinājumā ar VRd)

Izatuksimaba un bortezomība, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte un drošums cilmes šūnu transplantācijai piemērotiem pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu ir vērtēts prospektīvā, randomizētā nemaskētā 3. fāzes pētījumā ar divām grupām, kuru veica vācu valodā runājoša mielomas ārstēšanas daudzcentru grupa (*German-Speaking Myeloma Multicenter Group*, GMMG). Pacientu piemērotība ASCT galvenokārt tika vērtēta, pamatojoties uz pacientu vecumu (< 70 gadu) vai blakusslimībām, kuru dēļ pacientam varētu nebūt atļauta lielu zāļu devu lietošana kopā ar autologo šūnu transplantāciju. Pētījumam bija divas daļas. 1. daļā notika indukcijas terapija un tās intensificēšana, un 2. daļā (šī fāze pašlaik turpinās) pacienti saņem balstterapiju. Ir aprakstīti 1. daļā iegūtie rezultāti.

Kopumā 662 pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti, lai saņemtu vai nu izatuksimaba, bortezomība, lenalidomīda un deksametazona kombināciju (Isa-VRd shēmu, 331 pacients), vai bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (VRd shēmu, 331 pacients), abu grupu pacientiem indukcijas terapijai

izmantojamās zāles ievadot triju 42 dienu ciklu veidā (1.–3. ciklā). Pēc 3. cikla pacienti saņēma intensificētu standartterapiju, tajā skaitā tika izdarīta ASCT. Pacientiem, kuriem netika novērota CR vai bija liels risks, 2–3 mēnešus pēc pirmās ASCT tā tika atkārtota. 2. daļā pirms balstterapijas uzsākšanas pacientus vēlreiz attiecībā 1:1 randomizēja, lai saņemtu vai nu izatuksimaba un lenalidomīda kombināciju, vai tikai lenalidomīdu. Balstterapijas līdzekļus ievadīja 28 dienu ciklu veidā ne ilgāk kā trīs gadus līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei – atkarībā no tā, kas bija vispirms. Abu terapijas grupu pacienti tikai balstterapijas 1. ciklā saņēma deksametazonu.

Indukcijas periodā pacientiem i.v. infūzijas veidā 10 mg/kg izatuksimaba ievadīja 1. cikla 1., 8., 15., 22. un 29. dienā un 2.–3. cikla 1., 15. un 29. dienā. 1,3 mg/m² bortezomība subkutāni ievadīja katra cikla 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 25 mg lenalidomīda dienā iekšķīgi lietoja katra cikla 1.–14. un 22.–35. dienā. 20 mg deksametazona dienā (i.v. izatuksimaba infūziju dienās un iekšķīgi pārējās dienās) lietoja katra cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. un 33. dienā.

Pētījuma sākumā pacientu demogrāfiskais raksturojums un slimības īpašības (Isa-VRd un VRd grupā) kopumā bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 59,5 gadi (26–70 gadi), un 23,9% pacientu bija ≥ 65 gadus veci. To pacientu daļa, kuriem bija nieru darbības traucējumi (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²), bija 19,7 % Isa-VRd grupā pret 17,7 % VRd grupas pacientu. Pētījuma sākumā saskaņā ar slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (*International Staging System*, ISS) 41,4 % pacientu slimība bija 1. stadijā, 36,9 % pacientu 2. stadijā, un 21,8 % pacientu 3. stadijā. Pētījuma sākumā saskaņā ar pārskatīto slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (*Revised International Staging System*, R-ISS) 26,6% pacientu slimība bija 1. stadijā, 61% pacientu 2. stadijā, un 8% pacientu 3. stadijā. Pētījuma sākumā 18,7% pacientu kopumā bija liels hromosomu anomāliju risks – del(17p), t(4;14) un t(14;16) mutācijas bija attiecīgi 8,9%, 10,1% un 2,6% pacientu. Turklāt 32,9% pacientu bija 1q21+ mutācijas.

Isa-VRd un VRd grupās indukcijas terapijas ilguma mediāna bija 18 nedēļas. 1. daļas (indukcijas terapijas un tās intensificēšanas) ilguma mediāna bija 45,4 nedēļas Isa-VRd grupā un 45,1 nedēļa VRd grupā.

Pēc indukcijas terapijas pabeigšanas negativitātes attiecībā uz minimālu atlikušo slimību (MRD) jeb pētījuma GMMG-HD7 primārā efektivitāti raksturojošā mērķa kritērija sastopamība bija 50,5 % (95 % TI 44,9–56 %) Isa-VRd grupā pret 35,6 % (95 % TI 30,5–41,1 %) VRd grupā (risks attiecība 1,838, 95 % TI 1,346–2,511; p vērtība: 0,0001). Pēc indukcijas terapijas iegūtie rezultāti liecināja par MRD negativitātes sastopamības uzlabošanos (NGF 10–5 jutības līmenī), un tas norāda uz tās palielināšanos par 14,8 % Isa-VRd grupā salīdzinājumā ar VRd grupu.

Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna ir 49,31 mēnesis, kopš pirmās randomizēšanas iegūtie PFS analīzes rezultāti norādīja uz statistiski nozīmīgi (par 35,7 %) mazāku slimības progresēšanas vai nāves risku ar Isa-VRd ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar VRd, pēc tam izmantojot ASCT un lenalidomīda balstterapiju (RA = 0,643, 95 % TI 0,456–0,907).

Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 15. tabulā, un *Kaplan-Meier* PFS raksturojošās līknes ir parādītas 6. attēlā.

15. tabula. Izatuksimaba, bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas efektivitāte salīdzinājumā ar bortezomiba, lenalidomīda un deksametazona efektivitāti, ārstējot jaundiagnosticētu multiplo mielomu transplantācijai piemērotiem pacientiem (ārstēt paredzēto pacientu analīze)

Mērķa kritērijs	Izatuksimaba + bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons (N = 331)	Bortezomibs + lenalidomīds + deksametazons (N = 331)
PFS no pirmās randomizēšanas, pēc tam lenalidomīda balstterapija	NS	NS
Mediāna (mēneši)		
(95 % TI)	(NS–NS)	(51,351 līdz NS)
Riska attiecība (95 % TI)	0,643 (0,456–0,907)	
p vērtība ^a (stratificētā <i>Log-Rank</i> testa rezultāti) ^b	0,0111	

^a Divpusējais nozīmības līmenis ir 0,028.

^b Stratificēts pēc R-ISS (I vai II pret III pret “nav klasificēts”) saskaņā ar IRT.

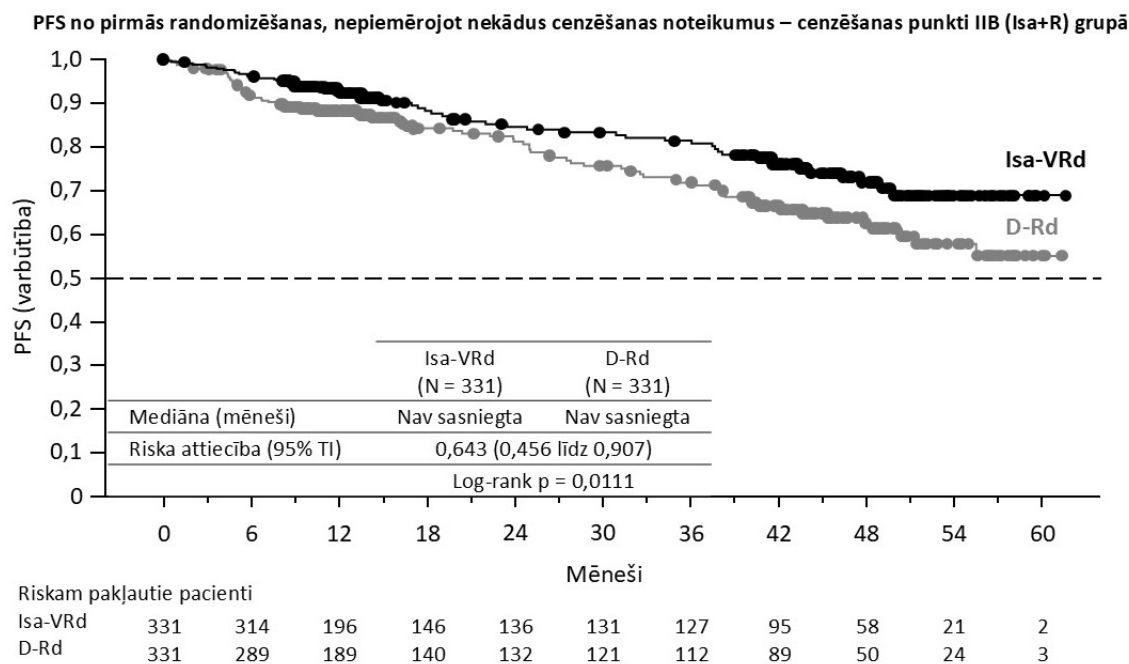
Indukcijas terapijas beigās CR sastopamība bija 24,8 % (95 % TI 20,2–29,8%) Isa-VRd grupā pret 22,1 % (95 % TI 17,7–26,9 %) VRd grupā. Terapijas intensificēšanas beigās CR sastopamība bija 46,5 % (95 % TI 41,1–52,1 %) Isa-VRd grupā pret 37,2 % (95 % TI 31,9–42,6%) VRd grupā.

Indukcijas terapijas beigās NGF MRD negativitāte (jutības robežvērtība bija 10–5) un CR tika sasniegta 18,7 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 14,5 % VRd grupas pacientu. Terapijas intensificēšanas beigās NGF MRD negativitāte (jutības robežvērtība bija 10–5) un CR tika sasniegta 40,5 % Isa-VRd grupas pacientu salīdzinājumā ar 26,6 % VRd grupas pacientu.

Indukcijas periodā tika pārtraukta 5,4 % Isa-VRd grupas pacientu ārstēšana un 10,6 % VRd grupas pacientu ārstēšana.

Pēc novērošanas perioda, kura ilguma mediāna bija 49,31 mēnesis, miruši bija 14,8 % Isa-VRd grupas un 12,7 % VRd grupas pacientu.

6. attēls. Kaplan-Meier PFS līknes pētījuma GMMG-HD7 ITT populācijā



Datu ievākšanas beigu datums – 2024. gada 31. janvāris.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus subkutāni ievadāmajam izatuksimabam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās asinsrades un limfoido audu ļaundabīgu jaunveidojumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Subkutānā zāļu forma

Specifiski pētījumi ar subkutāni ievadāmo izatuksimabu pediatrikiem pacientiem nav veikti.

Intravenozā zāļu forma

2. fāzes vienas grupas pētījums, kurā piedalījās 67 pediatrikie pacienti, tika veikts trīs atsevišķās slimības kohortās. Zāļu efektivitāte tika vērtēta 59 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru T-akūtu limfoblastisku leikoziju (T-ALL, 11 pacienti), B-akūtu limfoblastisku leikoziju (B-ALL, 25 pacienti) un akūtu mieloleikoziju (AML, 23 pacienti). Pacientiem ar T-ALL un B-ALL ārstēšana sastāvēja no viena indukcijas cikla un viena konsolidācijas cikla. Pacientiem ar AML ārstēšana ietvēra ne vairāk kā divus indukcijas ciklus. Pacientu vecuma mediāna bija 8 gadi (no 17 mēnešiem līdz 17 gadiem). Pacienti tika ārstēti ar intravenozi ievadāmo izatuksimabu kombinācijā ar ķīmijterapijas standartlīdzekļiem (piemēram, antimetabolītiem, antraciklīniem un alkilējošajiem līdzekļiem). Starpposma analīzes laikā pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs, kas definēts kā pilnīga atbildes reakcija jeb CR vai pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu perifēru atlabšanu jeb CRI) trijās grupās neatbilda iepriekš noteiktajai statistiskajai robežvērtībai; 52,0 % B-ALL pacientu, 45,5 % T-ALL pacientu un 60,9 % AML pacientu sasniedza pilnīgu atbildes reakciju. Pētījums tika pārtraukts pēc iepriekš noteiktās starpposma analīzes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pivotālajā pētījumā IRAKLIA izatuksimabs tika ievadīts subkutāni konstantā 1400 mg devā pēc tādas pašas lietošanas shēmas kā 10 mg/kg izatuksimaba intravenozi, katru nedēļu 4 nedēļas un pēc tam ik pēc 2 nedēļām. Laika līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai mediāna bija 22 nedēļas (6. cikls)

C_{trough} koncentrācijai paaugstinoties 4,87 reizes. Vidējā prognozētā C_{max} (CV%) un $AUC_{2\text{nedēļas}}$ līdzsvara stāvoklī (6. ciklā) bija attiecīgi 594 µg/ml (45,7 %) un 188 000 µg.h/ml.

121 pacientam, kuru farmakokinētiskos rādītājus varēja izvērtēt, izatuksimaba subkutānās lietošanas grupā iegūtie rezultāti attiecībā uz vienu no līdzvērtīgajiem primārajiem farmakokinētiskajiem mērķa

kritērijiem, C_{trough} līdzsvara stāvoklī (pirms devas ievadīšanas 6. cikla 1. dienā), liecināja, ka subkutāni ievadāmā izatuksimaba 1400 mg devas efektivitāte ir līdzvērtīga intravenozi ievadāmā izatuksimaba 10 mg/kg devas efektivitātei, ar C_{trough} ģeometrisko vidējo attiecību (*geometric mean ratio*; GMR) 1,53 (90 % TI: 1,32–1,78). Turklāt C_{trough} pēc 4 nedēļām (pirms devas ievadīšanas 2. cikla 1. dienā) liecināja, ka subkutāni ievadāmais izatuksimabs ir vismaz līdzvērtīgs intravenozi ievadāmajam izatuksimabam ar GMR 1,30 (90 % TI: 1,16–1,47).

Mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm

Nav gaidāms, ka vienlaicīga lietošana ietekmēs subkutāni ievadāmā izatuksimaba un vienlaicīgi lietotā pomalidomīda, karfilzomība, bortezomība un lenalidomīda farmakokinētiku, kā tas konstatēts intravenozi ievadāmā izatuksimaba lietošanas gadījumā.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas izatuksimaba absolūtā biopieejamība ir 75,9 %, un laika līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) mediāna ir aptuveni 4 dienas.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kopējais izklijes tilpums ir 5,68 l.

Metabolisms

Paredzams, ka izatuksimabs kā liela olbaltumviela tiks metabolizēts nepiesātināmos proteolītiska katabolisma procesos.

Eliminācija

Izatuksimaba eliminācija notiek pa diviem paralēliem ceļiem, nelineāru mērķa mediētu ceļu, kas dominē zemā koncentrācijā, un pa nespecifisku lineāru ceļu, kas dominē augstākā koncentrācijā. Terapeitiskas plazmas koncentrācijas diapazonā dominē lineārais ceļš. Izatuksimaba klīrenss laika gaitā samazinās par 60 % līdz līdzsvara stāvokļa vērtībai 4,45 ml/h (0,107 l dienā). Tas ir saistīts ar terminālo pusperiodu 40 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Vecums

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kurā iekļauti 769 pacienti vecumā no 31 līdz 86 gadiem (17,8 % pacientu ≥ 75 gadus veci), vecums neietekmēja subkutāni ievadāmā izatuksimaba farmakokinētiku.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze 345 sievietēm (44,0 %) un 424 vīriešiem (55,1 %) neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz izatuksimaba farmakokinētiku.

Rase

Rase (baltās rases pārstāvji 66,4 %, aziāti 15,2 %, melnās rases pārstāvji 2,6 %, citu rasu pārstāvji 1,7 %) neietekmēja izatuksimaba farmakokinētiku.

Ķermeņa masa

Konstantas izatuksimaba subkutānās zāļu formas 1400 mg devas ievadīšana nodrošināja pietiekamu iedarbību visās ķermeņa masas apakšgrupās (18 pacienti ar ķermeņa masu līdz 50 kg, 91 pacients ar

ķermeņa masu līdz 65 kg, 68 pacienti ar ķermeņa masu virs 85 kg un 23 pacienti ar ķermeņa masu virs 100 kg). Pētījumos bija iekļauts ierobežots skaits pacientu ar ķermeņa masu > 120 kg. Līdzsvara stāvoklī vidējā prognozētā C_{trough} un AUC vērtība pacientu ar ķermeņa masu >100 kg grupā bija par 44 % un 41 % zemāka (tomēr joprojām pārklājās ar iedarbības līmeni pēc izatuksimaba 10 mg/kg devas i.v. ievadīšanas pacientiem ar ķermeņa masu ≤50 kg), savukārt vidējās C_{trough} un AUC vērtības pēc subkutānas ievadīšanas pacientu ar ķermeņa masu ≤50 kg grupā bija attiecīgi par 24 % un 26 % augstākas, salīdzinot ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 51–100 kg. Farmakokinētikas atšķirības starp dažādām ķermeņa masas kategorijām nebija klīniski nozīmīgas.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski izatuksimaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Starp 769 pacientiem, kuri bija iekļauti populācijas FK analizē, 95 pacientiem bija viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns 1,0-1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu [NAR] vai ASAT līmenis > NAR) un 7 pacientiem bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns > 1,5-3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis). Viegliem aknu darbības traucējumiem nebija nozīmīgas ietekmes uz subkutāni ievadāmā izatuksimaba farmakokinētiku. Vidēji smagu (kopējais bilirubīns > 1,5-3 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) un smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīns > 3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz subkutāni ievadāmā izatuksimaba farmakokinētiku nav zināma.

Taču tā kā izatuksimabs ir monoklonāla antivielas, nav sagaidāms, ka tas tiks izvadīts aknu enzīmu mediēta metabolisma veidā un līdz ar to nav sagaidāms, ka aknu darbības izmaiņas ietekmēs izatuksimaba elimināciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Specifiski izatuksimaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analizēs, kurās tika iekļauti 769 pacienti, bija 380 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} \geq 60 - <90$ ml/min/1,73 m²), 187 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} \geq 30 - <60$ ml/min/1,73 m²) un 8 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} <30$ ml/min/1,73 m²).

Attiecībā uz intravenozo zāļu formu farmakokinētikas analīze 22 pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), ieskaitot pacientus, kuriem tika veikta dialīze ($aGF\bar{A} \leq 15$ ml/min/1,73 m²), neuzrādīja klīniski nozīmīgu NSTS ietekmi uz intravenozi ievadāmā izatuksimaba farmakokinētiku, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru darbību, viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem, smagiem vai termināliem nieru darbības traucējumiem izatuksimaba deva nav jāpielāgo.

Analīzes liecināja, ka viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, tai skaitā NSTS nav nozīmīgas ietekmes uz izatuksimaba farmakokinētiku salīdzinājumā ar normālu nieru darbību.

Pediātriskā populācija

Subkutānā zāļu forma

Specifiski pētījumi ar subkutāni ievadāmo izatuksimabu pediātriskiem pacientiem nav veikti.

Intravenozā zāļu forma

Pediātrisko pacientu populācijā (no 17 mēnešu līdz 17 gadu vecumam) pēc pirmās izatuksimaba intravenozas ievadīšanas trīs grupās vidējais C_{max} bija robežās no 322-433 µg/ml, vidējais AUC_{1nd} bija 28592-31703 µg.h/ml, bet pēc atkārtotas izatuksimaba intravenozas ievadīšanas trīs nedēļas pēc kārtas kumulatīvais vidējais AUC bija 130862-148397 µg.h/ml. Farmakokinētikas dati, par kuriem ziņots pediātriskajā AML un ALL populācijā, atbilda tiem, kas pēc identisku intravenozi ievadāmā izatuksimaba devu lietošanas ir novēroti pieaugušiem ALL un MM pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, lai gan izvēlētās sugas farmakoloģiski nereaģē, un līdz ar to šo rezultātu nozīme cilvēkiem nav zināma. Pētījumi par genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīna hidrohlorīds
Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Poloksamērs 188
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc flakona atvēršanas (lietošanai ar CirCLIQ OBDS ierīci vai manuālai ievadīšanai ar šļirci)

Sarclisa šķīduma subkutānām injekcijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 stundas (ieskaitot injekcijas laiku), uzglabājot istabas temperatūrā (15 °C - 25 °C) un dabiskā apgaismojumā.

Pēc flakona ievietošanas CirCLIQ OBDS ierīcē

Pēc flakona aizbāžņa caurduršanas injekcija ar CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo injektoru jāveic pēc iespējas ātrāk. CirCLIQ uz ķermeņa novietojamais injektors jālieto temperatūrā no 18 °C līdz 28 °C un dabiskā apgaismojumā. Ja injekcija netiek pabeigta 4 stundu laikā, flakons un uz ķermeņa novietojamā ievadīšanas sistēma ir jāiznīcina.

Pēc šķīduma ievilkšanas šļircē manuālai ievadīšanai

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek ievadīts tūlīt, uzglabāšanas ilgums un apstākļi ir lietotāja atbildība. Šļirci 15 °C - 25 °C temperatūrā un dabiskā apgaismojumā var glabāt līdz 4 stundām, ieskaitot ievadīšanas laiku. Ja šļirce netiek lietota, pēc 4 stundām tā ir jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Flakonus, kuru aizbāznis nav caurdurts, drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (≤ 30 °C) vienu laika periodu ne ilgāk kā 24 stundas. Kad flakons ir izņemts no ledusskapja, to nedrīkst atkal ievietot ledusskapī (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc flakona ievietošanas CirCLIQ OBDS vai pēc šķīduma ievilkšanas manuālai ievadīšanai paredzētajā šļircē skatīt 6.3. apakšpunktā.

OBDS uzglabāšanas nosacījumus skatīt CirCLIQ OBDS lietošanas instrukcijā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml šķīduma subkutānām injekcijām, kas satur 1400 mg izatuksimaba, 20 ml 1. hidrolītiskās klases bezkrāsaina caurspīdīga stikla flakonā, kas noslēgts ar ETFE (etilēna un tetrafluoretilēna kopolimēru) pārklātu brombutila aizbāzni. Flakoni ir noslēgti ar alumīnija aizdari un zaļu noņemamu vāciņu. Pierādīts, ka iepildītais tilpums ir pietiekams, lai atvilktu 10 ml (t.i., 10,77 ml).

Viens flakons iepakojumā.

CirCLIQ uz ķermeņa novietojamā ievadīšanas sistēma (OBDS) ir iepakota atsevišķi no Sarclisa 1400 mg šķīduma subkutānām injekcijām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana subkutānai ievadīšanai

Sarclisa jāievada veselības aprūpes speciālistam.

- Lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas, pārbaudiet Sarclisa subkutānās zāļu formas flakona etiķeti, lai pārliecinātos, ka tās ir pareizās zāles subkutānai lietošanai (flakons ar zaļu vāciņu). **Neievadiet Sarclisa 1400 mg šķīdumu subkutānām injekcijām intravenozi.**

Subkutāni ievadāmais Sarclisa šķīdums ir gatavs lietošanai.

Sagatavojiet un ievadiet Sarclisa 1400 mg subkutāni, ievērojot tīrības principus.

- Pirms lietošanas ļaujiet Sarclisa subkutānās zāļu formas flakonam apmēram 20 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai, lai samazinātu sāpes injekcijas laikā. Pirms lietošanas flakonu, kura aizbāznis nav caurdurts, glabājiņiet oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Nesildīt. Nekratīt.

Pirms lietošanas subkutāni ievadāmā Sarclisa šķīduma flakoni ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumā var būt dažas caurspīdīgas līdz baltas krāsas daļiņas. Subkutāni ievadāmo Sarclisa šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu, vai ja tajā ir citas daļiņas, kas nav minētas iepriekš.

Sarclisa subkutānā zāļu forma ir paredzēta tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā, izmantojot

- CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu (OBDS)
- VAI
- 20 ml šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai.

Sagatavošana, izmantojot CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu

- Pilnīga informācija par sagatavošanu un ievadīšanu ir atrodama ierīcei pievienotajā CirCLIQ OBDS lietošanas instrukcijā.
- Pēc flakona aizbāžņa caurduršanas, injekcija ar CirCLIQ OBDS uz ķermeņa novietojamo injektoru jāveic pēc iespējas ātrāk. CirCLIQ uz ķermeņa novietojamais injektors jālieto temperatūrā no 18 °C līdz 28 °C un dabiskā apgaismojumā. Ja injekcija netiek pabeigta 4 stundu laikā, iznīciniet flakonu un uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu.

Sagatavošana, izmantojot šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai

- Vispirms sagatavojiet nepieciešamos materiālus:
 - Šļircei jābūt 20 ml polipropilēna šļircei ar piemērotu *Luer* savienotāju.
 - Pārneses adatai jābūt izgatavotai no 18G nerūsējošā tērauda, ar 5 mikronu filtru un piemērotu *Luer* savienotāju.

- Subkutānās infūzijas sistēmai jābūt aprīkotai ar 23G nerūsējošā tērauda adatu un līdz 30 cm garu cauruli, kas izgatavota no polietilēna vai polivinilhlorīda, ar piemērotu *Luer* savienotāju.
Minēto materiālu piemērotība Sarcclisa subkutānai injicēšanai tika pierādīta saderības testos un klīniskajos pētījumos.
2. Pārbaudiet derīguma termiņu.
 3. Noņemiet zaļo flakona vāciņu, noslaukiet flakona gumijas aizbāzni ar spirta salveti un ļaujiet tam nožūt gaisā.
 4. Pievienojiet pārneses adatu un uzpildiet šļirci.
 - Izmantojot pārneses adatu, ievielciet visu subkutāni ievadāmā Sarcclisa šķīduma flakona saturu saderīgā 20 ml šļircē.

Piezīme: ja subkutāni ievadāmo Sarcclisa šķīdumu saturošā šļirce netiek izlietota tūlīt:

- o nomainiet pārneses adatu pret šļirces aizsargvāciņu. Atbilstoši iestādes standartiem uz šļirces uzrakstiet zāļu nosaukumu un ievadīšanas veidu;
 - o uzglabāiet to istabas temperatūrā (15 °C - 25 °C) un dabiskā apgaismojumā ne ilgāk kā 4 stundas, ieskaitot ievadīšanas laiku. Ja šļirce netiek lietota, iznīciniet to pēc 4 stundām.
5. Pievienojiet subkutānās infūzijas sistēmu šļircei un iestatiet devu.
 - Sagatavojiet šļirci un subkutānās infūzijas sistēmu un iestatiet devu uz 10 ml.
 Piezīme. Lai izvairītos no adatas aizsprostošanās, pievienojiet subkutānās infūzijas sistēmu šļircei tieši pirms injekcijas.

Ievadīšana

- Sarcclisa 1400 mg ir paredzēta tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā. Dati ir pieejami tikai par vēdera sienā veiktām injekcijām.
- Katru reizi mainiet subkutānās ievadīšanas vietu.
- Neinjicējiet citas zāles vietā, kur tiek veikta izatuksimaba subkutāna injekcija.
- Neievadiet injekcijas vietās, kur āda ir bojāta, jutīga, sarkana, karsta, ar rētām vai ar pārmērīgu apmatojumu.

Ievadīšana ar CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu

- Pilnīga informācija par sagatavošanu un ievadīšanu ir atrodama ierīcei pievienotajā CirCLIQ OBDS lietošanas instrukcijā.

Ievadīšana, izmantojot šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai

Sagatavojiet injekcijas vietu un ieduriet adatu

- Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu un ļaujiet tai nožūt.
- Izvairieties no injicēšanas 5 cm zonā ap nabu. Noņemiet adatas aizsargvāciņu.
- Injekcijas vietā saņemiet vēdera ādu krokā. Svarīgi satvert pietiekami ādas, lai izdarītu injekciju zem ādas, nevis muskulī.
- Ieduriet adatu 45 grādu leņķī ar strauju, šautriņas mešanai līdzīgu kustību.
Piezīme. Injekcijas laikā centieties ierobežot adatas un šļirces kustēšanos. Ja nepieciešams, nostipriniet subkutānās infūzijas sistēmu ar pārsēju.

Injicējiet 10 ml Sarcclisa 1400 mg subkutāni vēdera sienā aptuveni 6 minūšu laikā.

Ja pacientam rodas sāpes, pārtrauciet vai palēniniet ievadīšanu. Ja, pārtraucot vai palēninot ievadīšanu, sāpes nemazinās, var izvēlēties otru injekcijas vietu pretējā vēdera pusē, lai ievadītu atlikušo devu.

Iznīcināšana

Neizlietotā šķīduma daļa ir jāiznīcina. Visi sagatavošanai un ievadīšanai izmantotie materiāli ir jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1435/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 30. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 20. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801, Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Sarclisa lietošanas reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) katrā dalībvalstī ir jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formu, tostarp par komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem, kā arī visiem pārējiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir:

- izpratnes palielināšana par mijiedarbības risku ar asins grupas noteikšanu (mazā daudzumā esošiem antigēniem) (pozitīva atrade netiešajā Kūmsa testā) un tās iespējamām nevēlamajām klīniskajām sekām pacientam;
- norādījumu sniegšana par tās pārvaldību un
- komunikācijas veicināšana starp veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem, kā arī uzticamas un aktuālas informācijas apmaiņa.

RAĪ ir jānodrošina, lai visās dalībvalstīs, kurās Sarclisa tiek izplatīta, visi VAS, kuri varētu parakstīt/izsniegt Sarclisa, kā arī asins bankas/asins pārliešanas centri no profesionālām organizācijām saņemtu šādu izglītojošu paketi:

- veselības aprūpes speciālistiem un asins bankām paredzētus izglītojošus materiālus,
- pacienta kartīti (VAS, kas paraksta/izsniedz Sarclisa).

1. VAS UN ASINS BANKĀM PAREDZĒTIE IZGLĪTOJOŠIE MATERIĀLI

VAS un asins bankām paredzētajos izglītojošos materiālos ir ietverti šādi dokumenti:

- zāļu apraksts (ZA),
- VAS un asins bankām paredzēts buklets,
- pacienta kartīte.

1.1. Veselības aprūpes speciālistiem un asins bankām paredzētais buklets

VAS un asins bankām paredzētais buklets saturēs šādu svarīgāko informāciju:

Būtiska informācija par iespējamo drošuma apdraudējumu “Ietekme uz asins grupas noteikšanu (mazā daudzumā esošiem antigēniem) (pozitīva atrade netiešajā Kūmsa testā)”:

- pie eritrocītiem piesaistījies izatukšimabs var maskēt tādu antivielu atklāšanu, kas vērstas pret pacienta serumā mazā daudzumā esošiem antigēniem;
- tas neietekmē pacienta ABO un Rh asins grupas noteikšanu.

Sīkāka informācija par iespējamo drošuma apdraudējumu mazināšanu ar riska mazināšanas papildu pasākumu palīdzību:

- Pirms izatukšimaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jānosaka asins grupa un jāveic skrīnings. Pirms izatukšimaba terapijas uzsākšanas var apsvērt fenotipēšanu atbilstoši vietējai praksei.
- Informācija par to, cik ilgi pēc pēdējās izatukšimaba infūzijas var turpināties ietekme uz netiešo Kūmsa testu, pašlaik nav pieejama. Pamatojoties uz izatukšimaba eliminācijas pusperiodu, tā mediētā pozitīvā atrade netiešajā Kūmsa testā var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās izatukšimaba infūzijas, tādēļ VAS ir jāiesaka pacientam nesāt sev līdzī pacienta kartīti vismaz 6 mēnešus pēc terapijas beigām.
- Metodes šīs ietekmes mazināšanai ietver par reaģentu izmantoto eritrocītu apstrādi ar ditiotreitolu (DTT), lai pārtrauktu izatukšimaba piesaistīšanos, kā arī citas vietēji validētas metodes. Tā kā pret DTT iedarbību ir jutīga arī Kella asinsgrupu sistēma, pēc tam, kad, izmantojot ar DTT apstrādātus eritrocītus, alloantivielu iespēja ir izslēgta vai tās ir noteiktas, jānodrošina Kella negatīvas vienības.
- Ja nepieciešama neatliekama transfūzija, atbilstoši vietējās asins bankas praksei var ievadīt ABO ziņā krusteniski nesapārotus/RhD saderīgus eritrocītus.
- Plānotas transfūzijas gadījumā VAS ir jāinformē asins pārliešanas centrs par iespējamās ietekmes risku uz netiešajiem antiglobulīnu izmeklējumiem.
- Uzsvērtā nepieciešamība iepazīties ar zāļu aprakstu (ZA).
- Norādījumi VAS, ka pacientiem ir jāizsniedz pacienta kartīte un ka jāiesaka pacientiem izlasīt lietošanas instrukciju (LI).

1.2. Pacienta kartīte

Pacienta kartīte saturēs gan pacientiem, gan pacientus konsultējošiem VAS paredzētu īsu un koncentrētu turpmāk norādīto informāciju par risku “Ietekme uz asins grupas noteikšanu (mazā daudzumā esoši antigēni) (pozitīva atrade netiešajā Kūmsa testā)”:

- VAS, kurš jebkurā brīdī, tai skaitā neatliekamā situācijā, var ārstēt pacientu, paredzētu brīdinājumu, ka pacients lieto Sarclisa (izatuksimabu) un ka šīs zāles ir saistītas ar svarīgu atklātu iespējamu risku – ietekmi uz asins grupas noteikšanu (mazā daudzumā esošiem antigēniem) (pozitīva atrade netiešajā Kūmsa testā), kas var saglabāties vismaz 6 mēnešus pēc izatuksimaba pēdējās infūzijas.
- Nepārprotamu norādi, ka pacientam šī kartīte jānēsā sev līdz vismaz 6 mēnešus pēc terapijas beigām.
- Zāles parakstījušā ārsta un pacienta kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SARCLISA 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
isatuximabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 100 mg izatuksimaba 5 ml koncentrāta.
Katrā flakonā ir 500 mg izatuksimaba 25 ml koncentrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons, 100 mg/5 ml
3 flakoni, 100 mg/5 ml
1 flakons, 500 mg/25 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

SARCLISA 20 mg/ ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
isatuximabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SARCLISA 1400 mg šķīdums injekcijām
isatuximabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 1400 mg izatuksimaba 10 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: arginīna hidrohlorīds, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, poloksamērs 188, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons – 10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Informāciju par uzglabāšanas apstākļiem ārpus ledusskapja skatīt lietošanas instrukcijā.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1435/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

SARCLISA 1400 mg šķīdums injekcijām
isatuximabum
tikai subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1400 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sarclisa 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *isatuximabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi, lai ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām pacienta kartīte atrastos pie Jums.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Sarclisa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sarclisa lietošanas
3. Kā ievada Sarclisa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sarclisa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sarclisa un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Sarclisa

Sarclisa ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu izatuksimabu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par monoklonālām antivielām.

Monoklonālās antivielas, piemēram, Sarclisa, ir olbaltumvielas, kas izstrādātas tā, lai tās atpazītu un piesaistītos pie mērķa vielas. Sarclisa mērķa viela ir CD38, kas atrodas uz kaulu smadzeņu vēža – multiplās mielomas – šūnu virsmas. Piesaistoties pie multiplās mielomas šūnām, šīs zāles palīdz Jūsu organisma dabiskajiem aizsargspēkiem (imūnajai sistēmai) atklāt un iznīcināt vēža šūnas.

Kādam nolūkam Sarclisa lieto

Sarclisa lieto multiplās mielomas ārstēšanai.

Pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši terapiju multiplās mielomas ārstēšanai, šīs zāles lieto kopā ar divām citām zālēm:

- pomalidomīdu un deksametazonu vai
- karfilzomību un deksametazonu.

Pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu to lieto kopā ar trim citām zālēm:

- bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Sarclisa darbojas vai par ārstēšanu ar Sarclisa, vaicājiest ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sarclisa lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Sarclisa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret izatuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sarclisa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu un rūpīgi ievērojiet visus norādījumus.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums Sarclisa infūzijas laikā vai pēc tās rodas infūzijas izraisītu reakciju pazīmes – infūzijas izraisītu reakciju pazīmju sarakstu skatīt 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

- Pirms Sarclisa infūzijas uzsākšanas Jums var dot zāles infūzijas izraisītu reakciju mazināšanai (skatīt 3. punktu “Kā ievada Sarclisa”).
- Infūzijas izraisītas reakcijas var sākties Sarclisa infūzijas laikā vai pēc infūzijas, un tās var būt nopietnas. Šīs reakcijas ir atgriezeniskas. Dažas nopietnas alerģiskas reakcijas un infūzijas izraisītas reakcijas ir izraisījušas nāvi. Ārstēšanas laikā slimnīcas personāls Jūs rūpīgi kontrolēs.

Ja Jums rodas infūzijas izraisīta reakcija, ārsts vai medmāsa var dot Jums papildu zāles simptomu ārstēšanai un komplikāciju novēršanai. Veselības aprūpes speciālisti var arī uz laiku pārtraukt, palēnināt vai pilnīgi pārtraukt Sarclisa infūziju.

Drudzis un mazs leukocītu skaits

Ja Jums rodas drudzis, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu, jo drudzis var būt infekcijas pazīme. Sarclisa var samazināt cīņai pret infekciju svarīgo asins šūnu – leukocītu – skaitu.

Ārstēšanas ar Sarclisa laikā ārsts vai medmāsa pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu. Ārsts var Jums nozīmēt antibiotikas vai pretvīrusu zāles (piemēram, *herpes zoster* [jostas roze] profilaksei), lai palīdzētu novērst infekciju, vai zāles, kas palīdz palielināt balto asins šūnu skaitu ārstēšanas laikā ar Sarclisa.

Sirdsdarbības traucējumi

Pirms Sarclisa lietošanas kombinācijā ar karfilzomību un deksametazonu konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi vai Jūs jebkad esat lietojis zāles sirds slimības ārstēšanai. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas jebkāda veida apgrūtināta elpošana, klepus vai kāju pietūkums.

Jaunu ļaundabīgu audzēju risks

Kombinētas terapijas laikā ar Sarclisa pacientiem ir radušies jauni ļaundabīgi audzēji. Ārsts vai medmāsa terapijas laikā kontrolēs, vai Jums nerodas jauni ļaundabīgi audzēji.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Var rasties strauja vēža šūnu sadalīšanās (audzēja sabrukšanas sindroms). Simptomi var būt neregulāra sirdsdarbība, krampji (lēkmes), apjukums, muskuļu krampji vai samazināta urīna izdalīšanās. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šiem simptomiem.

Asins pārlišana un pacienta kartīte

Ja būs nepieciešama asins pārlišana, vispirms Jums veiks asins analīzi, lai noteiktu asins grupu. Pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, kurš veic asins analīzes, ka saņemat ārstēšanu ar Sarclisa. Tas ir nepieciešams, jo šīs zāles var ietekmēt šīs asins analīzes rezultātus vismaz 6 mēnešus pēc Sarclisa pēdējās devas. Tas ir izskaidrots arī pacienta kartītē, ko Jums izsniedza ārsts. Saglabājiet šo pacienta kartīti ārstēšanās laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām un parādiet to saviem veselības aprūpes speciālistiem.

Bērni un pusaudži

Sarclisa nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Sarclisa efektivitāte pediatriem pacientiem nav pierādīta.

Citas zāles un Sarclisa

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un uz augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Sarclisa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Grūtniecība

Sarclisa nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par Sarclisa lietošanu.

Barošana ar krūti

Pirms Sarclisa lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Tas jādara, jo Sarclisa var izdalīties mātes pienā. Nav zināms, kā šīs zāles var ietekmēt bērnu.
- Jūs un Jūsu ārsts nolēmsiet, vai krūts barošanas ieguvums ir lielāks nekā risks Jūsu bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kuras saņem ārstēšanu ar Sarclisa un kurām var iestāties grūtniecība, jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodi, kas Jums jālieto šai laikā. Kontracepcija jālieto ārstēšanas laikā un 5 mēnešus pēc Sarclisa pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sarclisa maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Taču, ja jūtat nogurumu vai reiboni, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

Sarclisa satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā ml izatuksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas ir līdzvērtīgi 0,1 mg/kg ķermeņa masas.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievada Sarclisa

Cik daudz Sarclisa ievada

Jums ievadītais Sarclisa daudzums būs atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas. Ieteicamā deva ir 10 mg Sarclisa uz kilogramu ķermeņa masas.

Kā Sarclisa ievada

Ārsts vai medmāsa Sarclisa Jums ievadīs vēnā pilienu veidā (ar intravenozu infūziju).

Cik bieži Sarclisa ievada

Ja Sarclisa lieto kopā ar divām citām zālēm – vai nu ar pomalidomīdu un deksametazonu, var arī ar karfilzomību un deksametazonu, ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas (4 nedēļas).

- 1. ciklā Sarclisa ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 15. un 22. dienā.
- Sākot ar 2. ciklu, Sarclisa ievada ik pēc 2 nedēļām – 1. un 15. dienā.

Sarclisa lietojot kopā ar trim citām zālēm – bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu:

- Autologo kaulu smadzeņu (paša organisma cilmes šūnu) transplantācijai nepiemērotajiem pacientiem:

ārstēšanas cikls ilgst 42 dienas (6 nedēļas) no 1. līdz 4. ciklam un 28 dienas (4 nedēļas), sākot no 5. cikla.

- 1. ciklā Sarclisa ievada 1., 8., 15., 22. un 29. dienā.
- 2.-4. ciklā Sarclisa ievada ik pēc divām nedēļām – 1., 15. un 29. dienā.
- 5.-17. ciklā Sarclisa ievada ik pēc divām nedēļām – 1., un 15. dienā.
- Sākot no 18. cikla, Sarclisa ievada ik pēc četrām nedēļām – katra cikla 1. dienā.

- Autologo kaulu smadzeņu (paša organisma cilmes šūnu) transplantācijai piemērotajiem pacientiem:

ārstēšanas cikls ilgst 42 dienas (6 nedēļas) no 1. līdz 3. ciklam

- 1. ciklā Sarclisa ievada 1., 8., 15., 22. un 29. dienā.
- 2.–3. ciklā Sarclisa ievada ik pēc divām nedēļām – 1., 15. un 29. dienā.

Ārsts turpinās Jūsu ārstēšanu ar Sarclisa, kamēr Jūs gūsiet labumu no šīm zālēm un blakusparādības būs pieņemamas. Ārsts var pagarināt laiku starp devu lietošanas reizēm atkarībā no tā, kā Jūs panesat ārstēšanu.

Jūs drīkstat sākt ārstēšanu ar Sarclisa intravenozu infūziju (Sarclisa 20 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai) vai subkutānu injekciju (Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām). Pēc pirmā cikla pabeigšanas ārsts jebkurā brīdī var nolemt mainīt ārstēšanas veidu, pārejot no intravenozām infūzijām uz subkutānām injekcijām.

Zāles, kas jālieto pirms Sarclisa

Pirms Sarclisa infūzijas Jums dos turpmāk minētās zāles. Tas palīdzēs mazināt infūzijas izraisītu reakciju iespējamību:

- zāles alerģisku reakciju mazināšanai (prethistamīna līdzekļi un/vai montelukasts);
- zāles iekaisuma mazināšanai (kortikosteroīdi);
- zāles sāpju un drudža mazināšanai.

Ja esat izlaidis Sarclisa devu

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visiem apmeklējumiem, lai pārliecinātos, ka zāles Jums tiek ievadītas pareizā laikā, lai tās pareizi iedarbotos. Ja nevarat ierasties uz kādu apmeklējumu, pēc iespējas agrāk piezvaniet ārstam vai medmāsai, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

Ārsts vai medmāsa nolems, kā turpināt ārstēšanu.

Ja Jums Sarclisa ievadīts vairāk nekā noteikts

Sarclisa Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Ja Jums nejauši tiks ievadīta pārāk liela deva (notikis pārdozēšana), ārsts Jūs ārstēs un kontrolēs blakusparādības.

Ja pārtraucat lietot Sarclisa

Nepārtrauciet ārstēšanos ar Sarclisa, ja neesat to pārrunājis ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts pārrunās ar Jums Sarclisa blakusparādības un izskaidros ārstēšanas ar Sarclisa iespējamo risku un ieguvumus.

Ārstēšanas laikā ārsts vai medmāsa Jūsu stāvokli rūpīgi kontrolēs. Nekavējoties informējiet viņus, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām reakcijām.

Infūzijas izraisītas reakcijas – ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Sarclisa infūzijas laikā vai pēc tās nejūtaties labi (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Sarclisa lietošanas”).

Smagas infūzijas izraisītas reakcijas pazīmes ir:

- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- elpas trūkums;

- smaga alerģiska reakcija (anafilaktiskas reakcija, kas var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem); tās simptomi ir apgrūtināta elpošana un sejas, mutes rīkles, lūpu vai mēles pietūkums.

Biežākās infūzijas izraisītas reakcijas pazīmes ir:

- elpas trūkums;
- klepus;
- drebuļi;
- slikta dūša.

Infūzijas laikā Jums var būt arī citas blakusparādības. Ārsts vai medmāsa var nolemt uz laiku apturēt, palēnināt vai pilnīgi pārtraukt Sarclisa infūziju. Viņi var arī dot Jums papildu zāles simptomu ārstēšanai un komplikāciju novēršanai.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Sarclisa infūzijas laikā vai pēc tās beigām Jums ir slikta pašsajūta.

Citas blakusparādības

Ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts noteikta veida leikocītu (neitrofilo leikocītu) skaits, kas ir svarīgi cīņā pret infekciju. Tā rezultātā var rasties infekcijas un drudzis;
- samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija) – pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir neparasti asinsizplūdumi vai asiņošana;
- plaušu infekcija (pneimonija);
- augšējo elpceļu (piemēram, deguna, blakusdobumu vai rīkles) infekcija;
- caureja;
- bronhīts;
- elpas trūkums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- nogurums (nespēks);
- samazināta ēstgriba;
- Covid-19;
- acs apduļķošanās (katarakta).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sirdsdarbības traucējumi, kas var izpausties ar apgrūtinātu elpošanu, klepu vai kāju pietūkumu, gadījumā, ja Sarclisa lieto kopā ar karfilzomību un deksametazonu;
- drudzis ar stipri samazinātu dažu veidu leikocītu skaitu (febrila neitropēnija) (sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Kas Jums jāzina pirms Sarclisa lietošanas”);
- samazināts eritrocītu skaits (anēmija);
- jauni ļaundabīgi audzēji, piemēram, ādas vēzis;
- ķermeņa masas zudums;
- neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirgošana);
- *herpes zoster* (jostas roze);
- samazināts noteikta veida leikocītu (limfocītu) skaits, kas ir svarīgi cīņā pret infekciju.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat par to pārliecināts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sarclisa

Sarclisa uzglabās slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Ārsts, farmaceits vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs netiek lietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sarclisa satur

- Sarclisa aktīvā viela ir izatuksimabs.
- Viens ml koncentrāta satur 20 mg izatuksimaba.
- Katrā koncentrāta flakonā ir 100 mg izatuksimaba 5 ml koncentrāta vai 500 mg izatuksimaba 25 ml koncentrāta.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir saharoze, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Sarclisa lietošanas").

Sarclisa ārējais izskats un iepakojums

Sarclisa ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas.

Iepakojumu lielums:

100 mg izatuksimaba 5 ml koncentrāta (100 mg/5 ml): katrā kastītē ir 1 vai 3 flakoni.

500 mg izatuksimaba 25 ml koncentrāta (500 mg/25 ml): katrā kastītē ir 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536 389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 6 616 47 50

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Sarclisa flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Infūziju šķīdums jāgatavo aseptiskos apstākļos, un veselības aprūpes speciālistam tas jāievada vietā, kur ir pieejams reanimācijai nepieciešamais aprīkojums.

Sarclisa sagatavošana un ievadīšana

- Aprēķiniet nepieciešamo Sarclisa koncentrāta devu (mg) un, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu, nosakiet, cik flakonu nepieciešams 10 mg/kg devas ievadīšanai. Var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Pirms atšķaidīšanas vizuāli pārbaudiet Sarclisa koncentrātu, lai pārliecinātos, ka tas nesatur nekādas daļiņas un ka nav mainījusies tā krāsa.
- No 250 ml maisa ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu atvelciet tādu atšķaidīšanas līdzekļa tilpumu, kas atbilst nepieciešamajam Sarclisa koncentrāta tilpumam.
- Atvelciet atbilstošu Sarclisa koncentrāta tilpumu no Sarclisa flakona un atšķaidiet to 250 ml infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu.
- Infūzijas maisam ir jābūt izgatavotam no poliolefiniem (PO), polietilēna (PE), polipropilēna (PP), polivinilhlorīda (PVH) un di(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) vai etilvinilacetāta (EVA).
- Uzmanīgi samaisiet atšķaidīto šķīdumu, apgriežot maisu. Nekratīt.
- Ievadiet infūziju šķīdumu intravenozi, izmantojot intravenozo infūziju sistēmu (kas izgatavota no PE, PVH ar DEHP vai bez tā, polibutadiēna (PBD) vai poliuretāna (PU)) ar iestrādātu 0,22 mikronu filtru (poliētersulfona (PES), polisulfona vai neilona).
- Ievadiet infūziju šķīdumu laika periodā, kura ilgums ir atkarīgs no infūzijas ātruma (skatīt ES spēkā esošā zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu "Devas un lietošanas veids").
- Sagatavoto izatukšimaba infūziju šķīdumu izlietojiet nekavējoties. Ja tas netiek ievadīts nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.
- Sagatavotais infūzijas maiss standarta mākslīgā apgaismojuma vidē nav jāsargā no gaismas.
- Izatukšimaba infūziju šķīdumu nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu.

Neizlietoto šķīdumu iznīciniet. Visi atšķaidīšanai un ievadīšanai izmantotie materiāli jāiznīcina atbilstoši standarta procedūrām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām *isatuximabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi, lai ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām pacienta kartīte atrastos pie Jums.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām lietošanas
3. Kā ievada Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām

Sarclisa ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu izatuksimabu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par monoklonālām antivielām.

Monoklonālās antivielas, piemēram, Sarclisa, ir olbaltumvielas, kas izstrādātas tā, lai tās atpazītu un piesaistītos pie mērķa vielas. Sarclisa mērķa viela ir CD38, kas pacientiem ar kaulu smadzeņu vēzi – multiplo mielomu – atrodas uz plazmas šūnu virsmas. Piesaistoties pie plazmas šūnām, šīs zāles palīdz Jūsu organisma dabiskajiem aizsargspēkiem (imūnajai sistēmai) atklāt un iznīcināt vēža šūnas.

Kas ir Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām un kādam nolūkam to lieto

Sarclisa lieto kaulu smadzeņu vēža – multiplās mielomas – ārstēšanai.

Pieaugušiem pacientiem Sarclisa lieto kopā ar citām zālēm.

Pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši terapiju multiplās mielomas ārstēšanai, šīs zāles lieto kopā ar divām citām zālēm:

- pomalidomīdu un deksametazonu vai
- karfilzomību un deksametazonu.

Pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu to lieto kopā ar trim citām zālēm:

- bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Sarclisa darbojas vai par ārstēšanu ar Sarclisa, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Sarclisa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret izatuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sarclisa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu un rūpīgi ievērojiet visus norādījumus.

Sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas (reakcijas uz aktīvo vielu izatuksimabu, kas ietekmē visu organismu)

Sistēmiskas ievadīšanas izraisītu reakciju uz injekciju biežākās pazīmes ir:

- drudzis, drebuļi;
- elpas trūkums (dispnoja);
- paātrināta sirdsdarbība (sinusa tahikardija);
- klepus;
- slikta dūša.

Sistēmiskas ievadīšanas izraisītu reakciju smagie simptomi ir:

- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- ļoti stiprs elpas trūkums (dispnoja);
- nopietna alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu un sejas, mutes, rīkles, lūpu vai mēles pietūkumu.

Ja Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām injicēšanas laikā vai pēc tam Jums ir sistēmiskas ievadīšanas izraisītu reakciju pazīmes, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

- Pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām pirmās injekcijas Jūs saņemsiet citas zāles, lai mazinātu sistēmiskas ievadīšanas izraisītu reakciju simptomus, vismaz pēc pirmajām injekcijām. Tas samazina šo reakciju biežumu un smagumu (skatīt 3. punktu "Kā ievada Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām").
- Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām injicēšanas laikā vai pēc tās var rasties sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas, un tās var turpināties līdz pat trim dienām pēc zāļu ievadīšanas. Ja Jums rodas sistēmiskas ievadīšanas izraisīta reakcija, ārsts vai medmāsa var dot Jums papildu zāles, lai ārstētu simptomus un novērstu komplikācijas. Vajadzības gadījumā viņi var arī pielāgot Jūsu ārstēšanu.

Drudzis un mazs leukocītu skaits

Ja Jums rodas drudzis, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu, jo drudzis var būt infekcijas pazīme. Sarclisa var samazināt cīņai pret infekciju svarīgo asins šūnu – leukocītu – skaitu.

Ārstēšanas ar Sarclisa laikā ārsts vai medmāsa pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu. Ārsts var Jums nozīmēt antibiotikas vai pretvīrusu zāles (piemēram, *herper zoster* [jostas roze] profilaksei), lai palīdzētu novērst infekciju, vai zāles, kas palīdz palielināt balto asins šūnu skaitu ārstēšanas laikā ar Sarclisa.

Sirdsdarbības traucējumi

Pirms Sarclisa lietošanas kombinācijā ar karfilzomibu un deksametazonu konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi vai Jūs jebkad esat lietojis zāles sirds slimības ārstēšanai. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas jebkāda veida apgrūtināta elpošana, klepus vai kāju pietūkums.

Jaunu ļaundabīgu audzēju risks

Kombinētas terapijas laikā ar Sarclisa pacientiem ir radušies jauni ļaundabīgi audzēji. Ārsts vai medmāsa terapijas laikā kontrolēs, vai Jums nerodas jauni ļaundabīgi audzēji.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir saņemti ziņojumi par strauju vēža šūnu sadalīšanos (ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu), lietojot Sarclisa intravenozo zāļu formu. Tās rašanās gadījumā simptomi var būt neregulāra sirdsdarbība, krampji (lēkmes), apjukums, muskuļu krampji vai samazināta urīna izdalīšanās. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šiem simptomiem.

Asins pārlišana un pacienta kartīte

Ja būs nepieciešama asins pārlišana, vispirms Jums veiks asins analīzi, lai noteiktu asins grupu. Pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, kurš veic asins analīzes, ka saņemat ārstēšanu ar Sarclisa. Tas ir nepieciešams, jo šīs zāles var ietekmēt šīs asins analīzes rezultātus vismaz 6 mēnešus pēc šo zāļu pēdējās devas. Tas ir izskaidrojams arī pacienta kartītē, ko Jums izsniedza ārsts. Saglabājiet šo

pacienta kartīti ārstēšanās laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās beigām un parādiet to saviem veselības aprūpes speciālistiem.

Bērni un pusaudži

Sarclisa nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Sarclisa efektivitāte pediatriem pacientiem nav pierādīta.

Citas zāles un Sarclisa

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un uz augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Sarclisa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Grūtniecība

Sarclisa nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu par Sarclisa lietošanu.

Barošana ar krūti

Pirms Sarclisa lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Tas jādara, jo Sarclisa var izdalīties mātes pienā. Nav zināms, kā šīs zāles var ietekmēt bērnu.
- Jūs un Jūsu ārsts nolemsiet, vai krūts barošanas ieguvums ir lielāks nekā risks Jūsu bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kuras saņem ārstēšanu ar Sarclisa un kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc Sarclisa pēdējās devas ievadīšanas jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis.

Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodi, kas Jums jālieto šai laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sarclisa maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Taču, ja jūtat nogurumu vai reiboni, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

3. Kā ievada Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām

Cik daudz Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām ievada

Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām ieteicamā deva ir 1400 mg.

Kā ievada Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām

Ārsts vai medmāsa sagatavos Sarclisa 1400 mg šķīduma zemādas (subkutānām) injekcijām devu un injicēs to. Ja Jūs labi panesat ārstēšanu, ārsts var ieteikt ievadīt Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām mājas apstākļos.

- Injekcijas tiks izdarītas tikai vēdera zonā (vēdera sienā), kur āda nav jutīga, apsārtusi, ar zilumiem, rētām vai pārmērīgu apmatojumu.
- Lai ievadītu Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām, ārsts vai medmāsa izmantos vai nu īpašu injektoru (uz ķermeņa novietojamo injektoru CirCLIQ), vai šļirci. Injekcija parasti ilgs mazāk nekā 20 minūtes, izmantojot CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo injektoru, un 6 minūtes, izmantojot šļirci.
- Ārsts vai medmāsa nodrošinās, ka katra Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām injekcija tiek ievadīta citā vietā.
- Ārsts vai medmāsa citām injicējamām zālēm izmantos citas injekciju ievadīšanas vietas.
- Ja Jums parādās sistēmiskas ievadīšanas izraisītu reakciju pazīmes (skatīt 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām lietošanas”), nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu.

- Ja injekcijas laikā jūtat sāpes, ārsts vai medmāsa var uz laiku apturēt injekciju un, ja lietojat šļirci, atlikušo devu injicēt citā vēdera vietā.

Cik bieži Sarclisa ievada

Ja Sarclisa lieto kopā ar divām citām zālēm – vai nu ar pomalidomīdu un deksametazonu, var arī ar karfilzomību un deksametazonu, ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas (4 nedēļas).

- 1. ciklā Sarclisa ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 15. un 22. dienā.
- Sākot ar 2. ciklu, Sarclisa ievada ik pēc 2 nedēļām – 1. un 15. dienā.

Sarclisa lietojot kopā ar trim citām zālēm – bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu:

- Pacientiem, kuriem nevar veikt paša organisma cilmes šūnu (autologu kaulu smadzēnu šūnu) transplantāciju:

ārstēšanas cikls ilgst 42 dienas (6 nedēļas) no 1. līdz 4. ciklam un 28 dienas (4 nedēļas), sākot no 5. cikla.

- 1. ciklā Sarclisa ievada 1., 8., 15., 22. un 29. dienā.
- 2.-4. ciklā Sarclisa ievada ik pēc divām nedēļām – 1., 15. un 29. dienā.
- 5.-17. ciklā Sarclisa ievada ik pēc divām nedēļām – 1., un 15. dienā.
- Sākot no 18. cikla, Sarclisa ievada ik pēc četrām nedēļām – katra cikla 1. dienā.

- Pacientiem, kuriem var veikt paša organisma cilmes šūnu (autologu kaulu smadzēnu šūnu) transplantāciju:

ārstēšanas cikls ilgst 42 dienas (6 nedēļas) no 1. līdz 3. ciklam

- 1. ciklā Sarclisa ievada 1., 8., 15., 22. un 29. dienā.
- 2.–3. ciklā Sarclisa ievada ik pēc divām nedēļām – 1., 15. un 29. dienā.

Ārsts turpinās Jūsu ārstēšanu ar Sarclisa, kamēr Jūs gūsiat labumu no šīm zālēm un blakusparādības būs pieņemamas. Ārsts var pagarināt laiku starp devu lietošanas reizēm atkarībā no tā, kā Jūs panesat ārstēšanu.

Jūs drīkstat sākt ārstēšanu ar Sarclisa intravenozu infūziju (Sarclisa 20 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai) vai subkutānu injekciju (Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām). Pēc pirmā cikla pabeigšanas ārsts jebkurā brīdī var nolemt mainīt ārstēšanas veidu, pārejot no intravenozām infūzijām uz subkutānām injekcijām.

Zāles, kas jālieto pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām

Pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām ievadīšanas Jums dos turpmāk minētās zāles. Tas palīdzēs mazināt simptomus, ko izraisa alerģiskas reakcijas pret Sarclisa injekciju:

- zāles alerģisku reakciju mazināšanai (prethistamīna līdzekļi un/vai montelukasts);
- zāles iekaisuma mazināšanai (kortikosteroīdi);
- zāles sāpju un drudža mazināšanai (piemēram, paracetamols).

Ja esat izlaidis Sarclisa devu

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visiem apmeklējumiem, lai pārliecinātos, ka zāles Jums tiek ievadītas pareizā laikā, lai tās pareizi iedarbotos. Ja nevarat ierasties uz kādu apmeklējumu, pēc iespējas agrāk piezvaniet ārstam vai medmāsai, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

Ārsts vai medmāsa nolems, kā turpināt ārstēšanu.

Ja Jums Sarclisa ievadīts vairāk nekā noteikts

Sarclisa Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Ja Jums nejauši tiks ievadīta pārāk liela deva (notiks pārdozēšana), ārsts Jūs ārstēs un kontrolēs blakusparādības.

Ja pārtraucat lietot Sarclisa

Nepārtrauciet ārstēšanos ar Sarclisa, ja neesat to pārrunājis ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts pārrunās ar Jums Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām blakusparādības un izskaidros ārstēšanas ar Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām iespējamo risku un ieguvumus.

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām injekcijas laikā vai pēc tās nejutaties labi (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām lietošanas”).

Ārsts vai medmāsa ārstēšanas laikā stingri kontrolēs Jūsu stāvokli.

Ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts noteikta veida leikocītu (neitrofilo leikocītu, limfocītu) skaits, kas palīdz cīņā pret infekciju. Tā rezultātā var rasties infekcijas un drudzis;
- augšējo elpceļu (piemēram, deguna, blakusdobumu vai rīkles) infekcija;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- caureja;
- dziļo elpceļu infekcijas, tai skaitā pneimonija un bronhīts;
- durstīšanas sajūta vai notirpums rokās un kājās (perifēra sensora neiropātija);
- nogurums;
- elpas trūkums;
- aizcietējums;
- miega traucējumi;
- muguras sāpes;
- klepus;
- locītavu sāpes;
- potīšu, pēdu vai pirkstu pietūkums (perifēra tūska);
- slikta dūša;
- acs apduļķošanās (katarakta);
- Covid-19;
- vemšana;
- samazināts asins šūnu trombocītu skaits (trombocitopēnija); šīs šūnas palīdz asinīm sarecēt - pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Jums ir neparasti zilumi vai asiņošana;
- drudzis;
- muskuļu spazmas;
- sāpes rokās un kājās (sāpes ekstremitātēs);
- izsitumi;
- gripa;
- polineuropātija, tai skaitā, bet ne tikai ādas jutība, dedzināšanas sajūta, notirpums, durstīšanas sajūta, vājums un/vai jušanas zudums kājās un rokās;
- lokālas ādas reakcijas injekcijas vietā vai tās tuvumā, tai skaitā ādas apsārtums (eritēma), nieze, pietūkums, sāpes (reakcijas injekcijas vietā).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis;
- samazināts eritrocītu skaits (anēmija);
- ķermeņa masas samazināšanās;
- jauni ļaundabīgi audzēji, piemēram, ādas vēzis;

- sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas (reakcijas pret aktīvo vielu (izatuksimabu), kas ietekmē visu organismu) (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām lietošanas”);
- samazināta ēstgriba;
- neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirgošana);
- *herpes zoster* (jostas roze);
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izpausties kā apgrūtināta elpošana, klepus vai kāju vai pēdu pietūkums, lietojot Sarclisa kopā ar karfīlzomību un deksametazonu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat par to pārliecināts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām

Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām uzglabās slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakonus ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Flakonus, kuriem nav caurdurts aizbāznis, drīkst uzglabāt istabas temperatūrā ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) vienu laika periodu līdz 24 stundām. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Kad flakons ir izņemts no ledusskapja, to nedrīkst atkal ievietot ledusskapī.

Nesasaldēt.

Informāciju par uzglabāšanas apstākļiem pēc flakona ievietošanas CirCLIQ uz ķermeņa novietojamā injektorā vai pēc šķīduma ievilkšanas šļircē manuālai ievadīšanai skatīt turpmāk sadaļā „Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām sagatavošana un ievadīšana”.

Informāciju par CirCLIQ uz ķermeņa novietojamā injektra uzglabāšanas apstākļiem skatīt CirCLIQ uz ķermeņa novietojamā injektora lietošanas instrukcijā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Ārsts, farmaceits vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs netiek lietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām satur

- Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām aktīvā viela ir izatuksimabs.
- Viens ml šķīduma satur 140 mg izatuksimaba.
- Katrā Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakonā ir 1400 mg izatuksimaba 10 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir arginīna hidrohlorīds, saharoze, poloksamērs 188, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts un ūdens injekcijām.

Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām ārējais izskats un iepakojums

Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām ir šķīdums injekcijām. Tas ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Šķīdums var saturēt nelielu daudzumu caurspīdīgu līdz baltu daļiņu.

Iepakojumā ir viens flakons.

CirCLIQ uz ķermeņa novietojamais injektors ir iepakots atsevišķi no Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 6 616 47 50

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Injekciju šķīdums jāgatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam. Tikai pirmās devas ievadīšanas laikā tūlīt ir jābūt pieejamam medicīniskam atbalstam, lai novērstu sistēmiskas ievadīšanas izraisītas reakcijas (SIIR), ja tādas rodas. Pēc 1. cikla pabeigšanas turpmākās subkutānās injekcijas veselības aprūpes speciālists drīkst ievadīt pacienta mājās, ja tas tiek uzskatīts par piemērotu, ar nosacījumu, ka iepriekšējā ciklā nav novērotas SIIR.

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām sagatavošana un ievadīšana**Sagatavošana**

Sarclisa 1400 mg šķīdums jāievada veselības aprūpes speciālistam.

• Lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas, pārbaudiet Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakona etiķeti, lai pārliecinātos, ka tās ir pareizās zāles subkutānai lietošanai (flakons ar zaļu vāciņu). **Neievadiet Sarclisa 1400 mg šķīdumu subkutānām injekcijām intravenozi.**

Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām ir gatavs lietošanai.

Sagatavojiet un ievadiet Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām subkutāni, ievērojot tīrības principus.

• Pirms lietošanas ļaujiet Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakonam apmēram 20 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai, lai samazinātu sāpes injekcijas laikā. Pirms lietošanas flakonu, kura aizbāznis nav caurdurts, glabājiet oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Nesildīt. Nekratīt.

Pirms lietošanas Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakoni ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumā var būt dažas caurspīdīgas līdz baltas krāsas daļiņas. Subkutāni ievadāmo Sarclisa šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķīdums ir duļķains vai mainījies krāsu, vai ja tajā ir citas daļiņas, kas nav minētas iepriekš.

Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām ir paredzēts tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā, izmantojot

• CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu (OBDS)

VAI

• 20 ml šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai.

Sagatavošana, izmantojot CirCLIQ uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu

• Pilnīga informācija par sagatavošanu un ievadīšanu ir atrodama ierīcei pievienotajā CirCLIQ OBDS lietošanas instrukcijā.

• Pēc flakona aizbāžņa caurduršanas injekcija ar CirCLIQ OBDS uz ķermeņa novietojamo injektoru jāveic pēc iespējas ātrāk. CirCLIQ uz ķermeņa novietojamais injektors jālieto temperatūrā no 18 °C līdz 28 °C un dabiskā apgaismojumā. Ja injekcija netiek pabeigta 4 stundu laikā, iznīciniet flakonu un uz ķermeņa novietojamo ievadīšanas sistēmu.

Sagatavošana, izmantojot šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai

1. Vispirms sagatavojiet nepieciešamos materiālus:

- Šļircei jābūt 20 ml polipropilēna šļircei ar piemērotu *Luer* savienotāju.
- Pārneses adatai jābūt izgatavotai no 18G nerūsējošā tērauda, ar 5 mikronu filtru un piemērotu *Luer* savienotāju.
- Subkutānās infūzijas sistēmai jābūt aprīkotai ar 23G nerūsējošā tērauda adatu un līdz 30 cm garu cauruli, kas izgatavota no polietilēna vai polivinilhlorīda, ar piemērotu *Luer* savienotāju.

Minēto materiālu piemērotība Sarclisa subkutānai injicēšanai tika pierādīta saderības testos un klīniskajos pētījumos.

2. Pārbaudiet derīguma termiņu.

3. Noņemiet zaļo flakona vāciņu, noslaukiet flakona gumijas aizbāzni ar spirta salveti un ļaujiet tam nožūt gaisā.

4. Pievienojiet pārneses adatu un uzpildiet šļirci.

- Izmantojot pārneses adatu, ievielci visu Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām flakona saturu saderīgā 20 ml šļircē.
Piezīme: ja Sarclisa 1400 mg šķīdumu injekcijām saturošā šļirce netiek izlietota tūlīt:
 - o nomainiet pārneses adatu pret šļirces aizsargvāciņu. Atbilstoši iestādes standartiem uz šļirces uzrakstiet zāļu nosaukumu un ievadīšanas veidu;

o uzglabājiet to istabas temperatūrā (15 °C - 25 °C) un dabiskā apgaismojumā ne ilgāk kā 4 stundas, ieskaitot ievadīšanas laiku. Ja šļirce netiek lietota, iznīciniet to pēc 4 stundām.

5. Pievienojiet subkutānās infūzijas sistēmu šļircei un iestatiet devu.
 - Sagatavojiet šļirci un subkutānās infūzijas sistēmu un iestatiet devu uz 10 ml.Piezīme. Lai izvairītos no adatas aizsprostošanās, pievienojiet subkutānās infūzijas sistēmu šļircei tieši pirms injekcijas.

Ievadīšana

- Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām ir paredzēts tikai subkutānai ievadīšanai vēdera sienā. Dati ir pieejami tikai par vēdera sienā veiktām injekcijām.
- Katru reizi mainiet subkutānās ievadīšanas vietu.
- Neinjicējiet citas zāles vietā, kur tiek injicēts Sarclisa 1400 mg šķīdums injekcijām.
- Neievadiet injekcijas vietās, kur āda ir bojāta, jutīga, sarkana, karsta, ar rētām vai pārmērīgu apmatojumu.

Ievadīšana ar CirCLIQ uz karmena novietojamo ievadīšanas sistēmu

- Pilnīga informācija par sagatavošanu un ievadīšanu ir atrodama ierīcei pievienotajā CirCLIQ OBDS lietošanas instrukcijā.

Ievadīšana, izmantojot šļirci un infūziju sistēmu manuālai ievadīšanai

1. Sagatavojiet injekcijas vietu un ieduriet adatu
 - Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu un ļaujiet tai nožūt.
 - Izvairieties no injicēšanas 5 cm zonā ap nabu.
 - Noņemiet adatas aizsargvāciņu.
 - Injekcijas vietā saņemiet vēdera ādu krokā. Svarīgi satvert pietiekami ādas, lai izdarītu injekciju zem ādas, nevis muskulī.
 - Ieduriet adatu 45 grādu leņķī ar strauju, šautriņas mešanai līdzīgu kustību.Piezīme. Injekcijas laikā centieties ierobežot adatas un šļirces kustēšanos. Ja nepieciešams, nostipriniet subkutānās infūzijas sistēmu ar pārsēju.
2. Injicējiet 10 ml Sarclisa 1400 mg šķīduma injekcijām vēdera sienā aptuveni 6 minūšu laikā.

Ja pacientam rodas sāpes, pārtrauciet vai palēniniet ievadīšanu. Ja, pārtraucot vai palēninot ievadīšanu, sāpes nemazinās, var izvēlēties otru injekcijas vietu pretējā vēdera pusē, lai ievadītu atlikušo devu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli, kas izmantoti izatukšimaba sagatavošanai un ievadīšanai, jāiznīcina saskaņā ar vietējām standarta prasībām.