

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

SARCLISA 20mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wieħed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 20 mg ta' isatuximab.

Kull kunjett fih 100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat (100 mg/5mL).

Kull kunjett fih 500 mg ta' isatuximab f'25 mL ta' konċentrat (500 mg/25mL).

Isatuximab huwa antikorp monoklonali (mAb, *monoclonal antibody*) immunoglobulina G1 (IgG1) magħmul minn linja ta' ċelluli mammarji (Ovarju tal-Hamster Ċiniż, CHO, *Chinese Hamster Ovary*).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett b'5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' isatuximab fih 1 mg ta' polysorbate 80.

Kull kunjett b'25 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' isatuximab fih 5 mg ta' polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni minn bla kulur sa kemxejn saffra, essenzjalment hielsa minn frak li jidher (pH ta' 6.0; osmolalità ta' 350 sa 400 mOsm/kg).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

SARCLISA huwa indikat:

- flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament li rċivew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta' proteasome u wrew progressjoni tal-marda meta kienu fuq l-aħħar terapija.
- flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li preċedentement rċevew mill-inqas terapija waħda (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun għada kemm giet dijanjostikata li ma jkunux eliġibbli għal trapjant awtologu ta' ċelluli stem.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

SARCLISA għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa, f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli faċilitajiet ta' risuxxitazzjoni.

Premedikazzjoni

Prevenzjoni ta' reazzjoni għall-infuzjoni

Qabel l-infuzjoni ta' SARCLISA għandha tintuża premedikazzjoni bil-prodotti mediċinali li ġejjin biex jitnaqqas ir-riskju u s-severità ta' reazzjonijiet tal-infuzjoni:

- Dexamethasone 40 mg mill-ħalq jew mill-vini (jew 20 mg mill-ħalq jew mill-vini għal pazjenti b'età ≥ 75 sena): meta mogħti flimkien ma' isatuximab u pomalidomide, Dexamethasone 20 mg (minn ġol-vini fil-ġranet tal-infuzjonijiet b'isatuximab u/jew carfilzomib, u b'mod orali fil-ġranet l-oħra): meta mogħti flimkien ma' isatuximab u carfilzomib.
- Dexamethasone 20 mg (minn ġol-vini fil-ġranet tal-infuzjoni b'isatuximab, u mill-ħalq fil-ġranet l-oħra): meta mogħti flimkien ma' isatuximab, bortezomib, u lenalidomide.
- Acetaminophen 650 mg sa 1000 mg mill-ħalq (jew ekwivalenti).
- Antagonisiti ta' H₂ (ranitidine 50 mg IV jew ekwivalenti [eż., cimetidine]), jew inibituri tal-pompa tal-proton mogħtija mill-ħalq (eż., omeprazole, esomeprazole).
- Diphenhydramine 25 mg sa 50 mg mill-vini jew mill-ħalq (jew ekwivalenti [eż., cetirizine, promethazine, dexchlorpheniramine]). L-użu minn ġol-vini huwa ppreferut għal mill-inqas l-ewwel 4 infużjonijiet.

Id-doża ta' dexamethasone (mill-ħalq jew mill-vini) rrakkomandata taqbel mad-doża totali li għandha tingħata darba biss qabel l-infuzjoni, bħala parti mill-premedikazzjoni u dik li fuqha huwa mibni t-trattament, qabel jingħataw isatuximab u pomalidomide, qabel jingħataw isatuximab u carfilzomib, u qabel jingħataw isatuximab, bortezomib, u lenalidomide.

Is-sustanzi ta' premedikazzjoni rrakkomandati għandhom jingħataw 15-60 minuta qabel il-bidu tal-infuzjoni b'SARCLISA. Pazjenti li ma jkollhomx reazzjoni għall-infuzjoni fl-ewwel 4 darbiet ta' għoti ta' SARCLISA jistgħu jkollhom il-htieġa ta' premedikazzjoni tagħhom ikkunsidrata mill-ġdid.

Immanigġjar ta' newtopenija

Għandu jitqies l-użu ta' fatturi li jstimulaw il-kolonja (eż. G-CSF) biex jitnaqqas ir-riskju ta' newtopenija. F'każ ta' newtopenija ta' grad 3 jew grad 4 jew newtopenija bid-deni u/jew infezzjoni newtopenika, l-għoti ta' SARCLISA għandu jiġi pospost jew jitneħħa sa ma jkun hemm irkupru (ara sezzjoni 4.4).

Prevenzjoni ta' infezzjoni

Waqit it-trattament għandha tiġi kkunsidrata l-profilassi antibatterjali u antivirali (bħal profilassi għall-herpes zoster) skont il-linji gwida tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' SARCLISA hija 10 mg/kg piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni fil-vini flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (Isa-Pd) jew flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone (Isa-Kd), jew flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone (Isa-VRd).

L-iskedi tal-għoti tad-doża ta' SARCLISA huma pprovduti fit-Tabelli 1 u 2:

Tabella 1 – L-iskeda tal-għoti tad-doża ta' SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone jew flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone

Ċikli	L-Iskeda tal-għoti tad-doża
Ċiklu 1 (ċiklu ta' 28 jum)	Jiem 1, 8, 15 u 22 (kull ġimgħa)
Ċiklu 2 u wara (ċikli ta' 28 jum)	Jiem 1, 15 (kull ġimagħtejn)

Kull ċiklu ta' trattament jikkonsisti f'perjodu ta' 28 jum. It-trattament jiġi ripetut sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Tabella 2: L-iskeda tal-ġhoti tad-doża ta' SARCLISA flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone

Ċikli	L-iskeda tal-ġhoti tad-doża
Ċiklu 1 (ċiklu ta' 42 jum)	Jiem 1, 8, 15, 22, u 29
Ċikli 2 sa 4 (ċikli ta' 42 jum)	Jiem 1, 15, u 29 (kull ġimagħtejn)
Ċikli 5 sa 17 (ċikli ta' 28 jum)	Jiem 1 u 15 (kull ġimagħtejn)
Ċiklu 18 u wara (ċikli ta' 28 jum)	Jum 1 (kull 4 ġimgħat)

Kull ċiklu ta' trattament jikkonsisti f'perjodu ta' 42 jum minn ċiklu 1 sa 4, u perjodu ta' 28 jum minn ċiklu 5. It-trattament jiġi ripetut sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' SARCLISA, ara sezzjoni 5.1 u s-sommarju tal-karatteristiċi attwali tal-prodott rispettiv.

Doża maqbuża

L-iskeda tal-ġhoti għandha tiġi segwita b'attenzjoni. Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' SARCLISA, agħti d-doża kemm jista' jkun malajr u aġġusta l-iskeda ta' trattament skont dan, filwaqt li żżomm l-intervall tat-trattament.

Aġġustamenti fid-doża

Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' SARCLISA.

Aġġustamenti fl-ġhoti għandhom isiru jekk il-pazjenti jkollhom reazzjonijiet għall-infużjoni (ara "Metodu ta' kif għandu jingħata" taht, jew f'każ ta' newtopenija, jew newtopenija bid-deni u/jew infezzjoni newtopenika ta' Grad 3 jew 4 (ara "Immanigġjar ta' newtopenija" fuq).

Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' SARCLISA, għandu jitqies is-sommarju tal-karatteristiċi attwali tal-prodott rispettiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti anzjani.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni u *data* klinika, ma huwa rrakkomadat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment minn ħafif ($GFR \geq 60 - < 90$ mL/min/1.73m²) sa sever ($GFR < 30$ mL/min/1.73m²) tal-kliwi inkluż mard tal-kliwi fl-aħħar stadju ($GFR < 15$ mL/min/1.73m²) (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma huwa rrakkomadat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied ([total ta' bilirubin > 1 sa 1.5 darbiet l-ogħla limitu tan-normal (ULN *upper limit of normal*) jew aspartate amino transferase (AST) $> ULN$). *Data*

f'pazjenti b'indeboliment moderat (total ta' bilirubin > 1.5 sa 3 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST) u sever (total ta' bilirubin > 3 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST) tal-fwied hija limitata (ara sezzjoni 5.2), iżda ma hemm l-ebda evidenza li tissuġġerixxi li huwa meħtieġ aġġustament fid-doża f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Lil hinn mill-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, SARCLISA ġie studjat fit-tfal t'età minn 28 gurnata sa inqas minn 18 -il sena b'lewkimja limfoblastika akuta jew majilojde li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament iżda l-effikaċja ma ġietx stabbilita. *Data* disponibbli s'issa hija deskritta f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

SARCLISA qiegħed għal użu minn ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Rati tal-infużjoni

Wara d-dilwizzjoni, l-infużjoni ta' SARCLISA għandha tingħata minn ġol-vini bir-rata tal-infużjoni ppreżentata fit-Tabella 3 taħt (ara sezzjoni 5.1). Żieda inkrementali tar-rata tal-infużjoni għandha titqies biss fin-nuqqas ta' reazzjonijiet tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).

Tabella 3 – Rati tal-infużjoni għall-ghoti ta' SARCLISA

	Volum ta' dilwizzjoni	Rata tal-bidu	M'hemmx reazzjoni għall-infużjoni	Rata ta' inkrement	Rata massima
L-ewwel infużjoni	250 mL	25 mL/ siegħa	Għal 60 minuta	25 mL/siegħa kull 30 minuta	150 mL/ siegħa
It-tieni infużjoni	250 mL	50 mL/ siegħa	Għal 30 minuta	50 mL/ siegħa għal 30 minuta imbagħad žid b'100 mL/ siegħa	200 mL/ siegħa
Infużjonijiet sussegwenti	250 mL	200 mL/ siegħa	—	—	200 mL/ siegħa

Aġġustamenti fl-ghoti għandhom isiru jekk il-pazjenti jkollhom reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.4)

- F'pazjenti li jkollhom bżonn ta' intervent (Grad 2, reazzjonijiet moderati għall-infużjoni), għandha titqies interruzzjoni temporanja tal-infużjoni u jistgħu jingħataw prodotti mediċinali addizzjonali għas-sintomi. Wara titjib fis-sintomi sa grad ≤ 1 (hafif), l-infużjoni ta' SARCLISA tista' titkompla b'nofs ir-rata tal-infużjoni tal-bidu b'monitoraġġ mill-qrib u trattament ta' sostenn, skont kif ikun meħtieġ. Jekk is-sintomi ma jergawx isehħu wara 30 minuta, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied sar-rata tal-bidu, imbagħad tiżdied b'mod inkrementali, kif muri f'Tabella 3.
- Jekk is-sintomi ma jgħaddux malajr jew ma jgħaddux għal Grad ≤ 1 wara l-interruzzjoni tal-infużjoni ta' SARCLISA, jippersistu jew imorru għall-aġar minkejja prodotti mediċinali xierqa, jew ikunu jeħtieġu rikoverar l-isptar jew ikunu ta' periklu għall-ħajja, it-trattament b'SARCLISA għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u għandha tingħata terapija addizzjonali ta' sostenn, skont kif ikun xieraq.
- F'każ ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad ≥ 3 , it-trattament b'SARCLISA għandu jitwaqqaf għalkollox.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Reazzjonijiet għall-infużjoni, l-aktar ħfief jew moderati, kienu osservati fi 38.2% tal-pazjenti ttrattati b'SARCLISA f'ICARIA-MM, f'45.8 % tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd f'IKEMA, u f'24.0 % tal-pazjenti ttrattati b'Isa-VRd f'IMROZ (ara sezzjoni 4.8). F'ICARIA-MM, ir-reazzjonijiet kollha għall-infużjoni bdew waqt l-ewwel infużjoni b'SARCLISA, u għaddew fl-istess jum f'98 % tal-infużjonijiet. L-aktar sintomi komuni ta' reazzjoni għall-infużjoni kienu jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, tkexxix ta' bard, u dardir. L-aktar sinjali u sintomi komuni severi kienu jinkludu ipertensjoni, qtugħ ta' nifs u bronkospazmu. F'IKEMA, ir-reazzjonijiet għall-infużjoni sehhew fil-gurnata tal-infużjoni f'99.2 % tal-episodji f'pazjenti ttrattati b'Isa-Kd, 94.4 % ta' dawk li kellom IR (*infusion reaction*) kellhom din waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni kollha għaddew. L-aktar sintomi komuni ta' reazzjoni għall-infużjoni kienu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs, kongestjoni tal-imnieher, rimettar u nawseja. L-aktar sinjali u sintomi komuni severi kienu jinkludu l-ipertensjoni u qtugħ ta' nifs. F'IMROZ, l-IRs bdew fil-jum tal-infużjoni fil-pazjenti kollha, l-aktar matul l-ewwel infużjoni ta' SARCLISA, u għaddew fl-istess jum f'97.3 % tal-pazjenti. L-IRs kollha għaddew. L-aktar sintomi komuni ta' IR kienu qtugħ ta' nifs u tkexxix ta' bard. L-aktar sinjal u sintomu komuni sever kien pressjoni għolja. (ara sezzjoni 4.8).

Madankollu, reazzjonijiet għall-infużjoni serji inkludju reazzjonijiet anafilattiċi severi ġew ukoll osservati wara l-ghoti ta' SARCLISA (ara sezzjoni 4.8).

Biex tnaqqas ir-riskju u l-qawwa tar-reazzjonijiet għall-infużjoni, il-pazjenti għandhom jiġu premedikati qabel l-infużjoni b'SARCLISA b'acetaminophen, diphenhydramine jew ekwivalenti; dexamethasone għandu jintuża kemm bħala premedikazzjoni kif ukoll bħala trattament kontra l-majeloma (ara sezzjoni 4.2). Is-sinjali vitali għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul l-infużjoni kollha ta' SARCLISA. Meta jkun meħtieġ, interrompi l-infużjoni ta' SARCLISA u pprovi miżuri xierqa mediċi u ta' sostenn (ara sezzjoni 4.2). F'każ li s-sintomi ma jmorrux għall-aħjar sa grad ≤ 1 wara l-interruzzjoni tal-infużjoni ta' SARCLISA, jippersistu jew imorru għall-aħjar minkejja prodotti mediċinali xierqa, jkun jeħtieġu rikoverar l-isptar jew ikunu ta' periklu għall-ħajja, waqqaf it-trattament b'SARCLISA b'mod permanenti u ibda immaniġġjar xieraq.

Newtropsenja

F'pazjenti ttrattati b'Isa-Pd, newtropsenja ġiet irrappurtata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'96.1 % tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa⁽¹⁾ f'46.7 % tal-pazjenti, b'newtropsenja ta' Grad 3-4 irrappurtata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'84.9% tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa f'45.4 % tal-pazjenti. Ġew osservati komplikazzjonijiet newtropseniċi f'30.3% tal-pazjenti, li kienu jinkludu 11.8 % ta' newtropsenja bid-deni u 25.0 % ta' infezzjonijiet newtropseniċi. F'pazjenti ttrattati b'Isa-Kd, newtropsenja ġiet irrappurtata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'54.8 % tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa⁽¹⁾ f'4.5 % tal-pazjenti, b'newtropsenja ta' Grad 3-4 irrappurtata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'19.2% tal-pazjenti (b'17.5 % ta' grad 3 u b'1.7 % ta' grad 4) u bħala reazzjoni avversa f'4.0 % tal-pazjenti. Ġew osservati komplikazzjonijiet newtropseniċi f'2.8% tal-pazjenti, li kienu jinkludu 1.1 % ta' newtropsenja bid-deni u 1.7 % ta' infezzjonijiet newtropseniċi. F'pazjenti ttrattati b'Isa-VRd, newtropsenja ġiet irrappurtata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'87.5% tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa fi 30% tal-pazjenti, b'newtropsenja ta' Grad 3-4 irrappurtata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'54.4 % tal-pazjenti (b'35.7 % Grad 3 u 18.6 % Grad 4) u bħala reazzjoni avversa fi 30 % tal-pazjenti. Kumplikazzjonijiet newtropseniċi ġew osservati fi 12.5 % tal-

pazjenti, inkluż 2.3 % ta' newtrogenija bid-deni u 10.6 % ta' infezzjoni newtrogenika (ara sezzjoni 4.8).

L-għadd shih taċ-ċelluli tad-demem għandu jiġi mmonitorjat minn żmien għal żmien matul it-trattament. Pazjenti b'newtrogenija għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' SARCLISA. Jista' jkun meħtieġ dewmien bejn id-doži ta' SARCLISA, u għandu jitqies l-użu ta' fatturi li jstimulaw kolonja (eż. G-CSF) biex jitnaqqas ir-riskju ta' newtrogenija (ara sezzjoni 4.2).

(1) Valuri ematoloġiċi mill-laboratorju ġew imnizzla biss bħala reazzjonijiet avversi jekk wasslu għat-twaqqif tat-trattament, u/jew modifikazzjoni fid-doża u/jew issodisfaw xi kriterju serju.

Infezzjoni

Inċidenza oġġla ta' infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet ta' grad ≥ 3 , il-biċċa l-kbira pulmonite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs u bronkite, seħħew b'SARCLISA (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jirċievu SARCLISA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' infezzjoni u għandha tinbeda terapija standard xierqa.

Waqit it-trattament għandha tiġi kkunsidrata profilassi antibatterjali u antivirali (bħal profilassi għall-herpes zoster) skont il-linji gwida tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

It-Tieni tumuri malinni primarji

Fl-istudju ICARIA-MM, it-tieni tumuri malinni primarji (SPMs, *second primary malignancies*) ġew irrappurtati fi żmien medjan ta' segwitu ta' 52.44 xhur f'10 pazjenti (6.6 %) ttrattati b'Isa-Pd u f'3 pazjenti (2 %) ttrattati b'Pd. L-SPM kienu kanċer tal-ġilda f'6 pazjenti ttrattati b'Isa-Pd u f'3 pazjenti ttrattati b'Pd, tumuri solidi appartu kanċer tal-ġilda fi 3 pazjenti ttrattati b'Isa-Pd (pazjent wiehed kellu wkoll kanċer tal-ġilda) u tumur malinn ematoloġiku (sindromu majelodisplastiku) f'pazjent 1 ittrattat b'Isa-Pd (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti komplew it-trattament wara t-tneħħija b'operazzjoni tat-tumur malinn gdid, ħlief għal żewġ pazjenti ttrattati b'Isa-Pd. Pazjent wiehed żviluppa melanoma metastatika u l-iehor żviluppa sindromu majelodisplastiku. Fl-istudju IKEMA, fi żmien medjan ta' segwitu ta' 56.61 xahar, SPMs ġew irrappurtati f'18-il pazjent (10.2 %) ittrattati b'Isa-Kd u f'10 pazjenti (8.2 %) ttrattati b'Kd. L-SPMs kienu kanċers tal-ġilda f'13-il pazjent (7.3 %) ttrattati b'Isa-Kd u f'4 pazjenti (3.3 %) ttrattati b'Kd, kienu tumuri solidi appartu kanċer tal-ġilda f'7 pazjenti (4 %) ttrattati b'Isa-Kd u f'6 pazjenti (4.9 %) ttrattati b'Kd u tumuri malinni ematoloġiċi (lewkimja majilojde akuta) f'pazjent 1 (0.8 %) fil-grupp ta' Kd. Għal pazjent 1 (0.6 %) fil-grupp ta' Isa-Kd, l-etjoloġija tal-SPM ma kinitx magħrufa. Żewġ pazjenti (1.1 %) fil-grupp ta' Isa-Kd u pazjent wiehed (0.8 %) fil-grupp ta' Kd kellhom kemm kanċer tal-ġilda u kemm tumuri solidi appartu kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'kanċer tal-ġilda komplew it-trattament wara t-tneħħija b'operazzjoni tal-kanċer tal-ġilda. Tumuri solidi appartu kanċer tal-ġilda ġew iddijanjustikati 3 xhur wara li nbeda t-trattament f'3 pazjenti (1.7%) ttrattati b'Isa-Kd u f'żewġ pazjenti (1.6%) ttrattati b'Kd. Fl-istudju IMROZ, fi żmien medjan ta' segwitu ta' 59.73 xhur, ġew irrappurtati SPMs fi 42 pazjent (16.0 %) trattati b'Isa-VRd (0.041 avveniment għal kull sena ta' trattament ta' pazjent) u f'16-il pazjent (8.8 %) trattati b'VRd (0.026 avveniment għal kull sena ta' trattament ta' pazjent). L-SPMs kienu kanċers tal-ġilda fi 22 pazjent (8.4 %) trattati b'Isa-VRd u f'7 pazjenti (3.9 %) trattati b'VRd, kienu tumuri solidi appartu kanċer tal-ġilda fi 17-il pazjent (6.5 %) trattat b'Isa-VRd u f'7 pazjenti (3.9%) trattati b'VRd, u tumuri malinni ematoloġiċi fi 3 pazjenti (1.1%) trattati b'Isa-VRd u f'2 pazjenti (1.1%) trattati b'VRd. Pazjenti b'SPM ta' kanċer tal-ġilda komplew it-trattament wara li l-kanċer tal-ġilda tneħħa b'operazzjoni, ħlief għal pazjent wiehed f'kull grupp tat-trattament. SPMs b'riżultat fatali ġew irrappurtati f'6 pazjenti (2.3 %) trattati b'Isa-VRd (karċinoma newroendokrinali tal-ġilda, melanoma malinna, karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda, karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-pulmun, kanċer tal-musrana l-kbira u tar-rektum, u adenokarċinoma tar-rektum) u f'2 pazjenti (1.1 %) trattati b'VRd (metastasi fil-peritonew u adenokarċinoma tal-musrana l-kbira). L-inċidenza totali ta' SPMs fil-pazjenti kollha esposti għal SARCLISA hija 6.0 %. It-tobba għandhom jimmonitorjaw b'attenzjoni l-pazjenti qabel u matul it-trattament skont il-linji gwida IMWG għall-okkorrenza ta' SPM u għandhom jibdwu it-trattament kif indikat.

Sindromu ta' tkissir tat-tumur

Każijiet ta' sindromu ta' tkissir tat-tumur (TLS *tumour lysis syndrome*) ġew irrapportati f'pazjenti li rċewew isatuximab. Il-pazjenti għandhom jiġu mharsa mill-viċin u meħuda prekawżjonijiet xierqa.

Interferenza ma' ittestjar seroloġiku (test indirett tal-antiglobulina)

Isatuximab jintrabat ma' CD38 fuq iċ-ċelluli ħomor tad-demm (RBCs, *red blood cells*) u jista' jwassal għal riżultat pożittiv falz għat-test indirett tal-antiglobulina (test indirett ta' Coombs). Din l-interferenza mat-test indirett ta' Coombs tista' tippersisti għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' SARCLISA. Biex jiġu evitati problemi possibbli bi trasfużjoni tal-RBC, il-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'SARCLISA għandu jsir ilhom it-test tat-tip ta' demm u l-iscreening tad-demm qabel l-ewwel infużjoni. Jista' jittqies it-tbassir tal-fenotip qabel il-bidu tat-trattament b'SARCLISA skont il-prattika lokali. Jekk it-trattament b'SARCLISA jkun beda diġà, il-bank tad-demm għandu jiġi infurmat. Il-pazjenti għandhom jiġu immonitorjati għar-riskju teoretiku ta' emolizi. Jekk tkun meħtieġa trasfużjoni f'emergenza, jistgħu jingħataw RBCs kompatibbli ma' ABO/Rh li ma jkunux ġew imqabbla b'mod inkroċjat skont il-prattika lokali tal-bank tad-demm (ara sezzjoni 4.5).

Interferenza mad-determinazzjoni ta' rispons shih

Isatuximab huwa antikorp monoklonali IgG kappa li jista' jiġi mkejje kemm bl-assaġġ elettroforesi tal-proteina tas-serum (SPE, serum protein electrophoresis) kif ukoll permezz ta' immunofixation (IFE) użati għall-monitoraġġ kliniku tal-proteina M endoġena (ara sezzjoni 4.5). Din l-interferenza tista' timpatta l-preċiżjoni tad-determinazzjoni tar-rispons shih f'xi pazjenti bil-proteina tal-majeloma IgG kappa. Tnejn u ghoxrin pazjent fil-grupp ta' Isa-Pd li ssodisfaw il-kriteri ta' Rispons Parzjali Tajeb Hafna (VGPR, Very Good Partial Response) b'pożittività residwali biss ta' immunofixation ġew ittestjati għal interferenza. Kampjuni tas-serum minn dawn il-pazjenti kienu ttestjati permezz ta' spettrometrija tal-massa biex jiġi separat is-sinjal ta' isatuximab mis-sinjal tal-proteina M tal-majeloma. Fil-grupp ta' Isa-Kd, mis-27 pazjent identifikati bil-possibbiltà ta' interferenza u ttestjati permezz ta' spettrometrija tal-massa fil-livell ta' sensitività tat-test ta' immunofixation (25 mg/dL), 15 -il pazjent li ma kellhomx Rispons Komplet (*non-CR -non-Complete Response*) skont il-Kumitat Indipendenti dwar ir-Rispons (IRC-*Independent Reponse Committee*) ma wrew ebda residwi identifikabbli ta' proteina M tal-majeloma. Fost dawn il-15 -il pazjent, 11 -il pazjent kellhom ċelluli plasma <5 % fil-mudullun tal-għadam. Dan jindika li 11-il pazjent iehor mill-179 pazjent Isa-Kd (6.1 %) jista' jkollhom CR bħala l-aħjar rispons li jwassal għal possibbiltà ta' rata ta' CR ta' 45.8 % (ara sezzjoni 4.5).

Anzjani

Data fil-popolazzjoni anzjana b'età ≥ 85 sena hija limitata (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-medicina fiha 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' isatuximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li huwa ekwivalenti għal 0.1 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Isatuximab m'għandu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' pomalidomide, jew carfilzomib, jew bortezomib, jew lenalidomide, u vice versa.

Interferenza ma' ittestjar seroloġiku

Minhabba li l-proteina CD38 hija espressa fuq is-superfiċje taċ-ċelluli tad-demm ħomor, isatuximab, antikorp kontra CD38, jista' jinterferixxi ma' testijiet seroloġiċi tal-bank tad-demm bil-possibbiltà ta'

reazzjonijiet pożittivi foloz għat-testijiet indiretti ta' antiglobulina (testijiet indiretti ta' Coombs), fit-testijiet ta' kejl (screening) ta' antikorp, fil-pannelli ta' identifikazzjoni tal-antikorp, u fit-tqabbil inkroċjat ta' globulina antiumana (AHG, antihuman globulin) f'pazjenti ttrattati b'isatuximab (ara sezzjoni 4.4). Il-metodi li jnaqqsu l-interferenza jinkludu t-trattament b'dithiothreitol (DTT) tal-RBCs li jirreagixxu biex tinterrompi l-irbit ta' isatuximab jew metodi oħra validati b'mod lokali. Mainhabba li s-sistema tal-grupp tad-demem Kell hija wkoll sensitiva għat-trattament b'DTT, unitajiet negattivi għal Kell għandhom jiġu fornuti wara li wiehed jeskludi jew jidentifika alloantikorpi bl-użu ta' RBCs trattati b'DTT.

Interferenza ma' testijiet ta' elettroforesi tal-proteini tas-serum u immunofixation

Isatuximab jista' jitkejjel fuq tal-assaġġi ta' elettroforesi tal-proteini tas-serum (SPE, electrophoresis serum protein) u immunofixation (IFE) użati għall-monitoraġġ ta' immunoglobulini ta' mard monoklonali (proteina M) u jistgħu jinterferixxu mal-klassifikazzjoni ta' rispons preċiż abbażi tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group) (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'rispons parzjali tajjeb hafna u persistenti, fejn hu ssuspettat interferenza b'isatuximab, wiehed għandu jikkunsidra juża assaġġ ivalidat IFE speċifiku għal isatuximab biex jiddistingwi isatuximab minn kwalunkwe M-proteina endoġena li jkun fadal fis-serum tal-pazjent u b'hekk tiġi ffaċilitata d-determinazzjoni ta' rispons sħiħ.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal ittrattati b'isatuximab għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 5 xhur wara l-waqfien tat-trattament.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' isatuximab f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar tossicità fl-annimali b'isatuximab. Antikorpi monoklonali immunoglobulini G1 huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta wara l-ewwel trimestru tat-tqala. L-użu ta' isatuximab f'nisa tqal mhuwiex irrakkomandat.

Treddigh

Mhux magħruf jekk isatuximab jiġi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. IgGs tal-bniedem huma magħrufa li jiġu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet baxxi malajr wara; madankollu, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed titredda' matul dan il-perjodu qasir eżatt wara t-twelid. Għal dan il-perjodu speċifiku, għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'isatuximab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara. Wara, isatuximab jista' jintuża matul it-treddigh jekk ikun meħtieġ b'mod kliniku.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bnedmin jew fl-annimali biex jiġu determinati l-effetti possibbli ta' isatuximab fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa (ara sezzjoni 5.3).

Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' isatuximab, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi attwali tal-prodott rispettiv.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

SARCLISA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Gew irrappurtati għeja u sturdament f'pazjenti li jkunu qed jieħdu SARCLISA u dan għandu

jitqies meta ssuq jew thaddem magni. Għall-prodotti mediċinali ohra li jinghataw ma' SARCLISA, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott attwali rispettiv.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'ICARIA-MM, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) huma newtropsenja (46.7 %), reazzjonijiet tal-infuzjoni (38.2 %), pulmonite (30.9 %), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs (28.3 %), dijarea (25.7%) u bronkite (23.7%). Reazzjonijiet avversi serji sehhew f'61.8% tal-pazjenti li rċewew Isa-Pd. L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti huma pulmonite (25.7%) u newtropsenja bid-deni (6.6 %). Twaqqif permanenti tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien irrapporstat f'7.2 % tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Pd. Reazzjonijiet avversi b'eżitu fatali waqt it-trattament kienu rrapportati f'7.9 % tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Pd (dawk li sehhew f'iktar minn 1 % of tal-pazjenti kienu pulmonite li sehhew f'1.3 % tal-pazjenti u infezzjonijiet ohra li sehhew f'2.0 % tal-pazjenti).

F'IKEMA, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) huma reazzjonijiet għall-infuzjoni (45.8 %), ipertensjoni (36.7 %), dijarea (36.2%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (36.2 %), pulmonite (28.8 %), għeja (28.2%), qtugħ ta' nifs (27.7 %), insomnija (23.7%), bronkite (22.6 %), u uġiġħ tad-dahar (22.0 %). Reazzjonijiet avversi serji sehhew f'59.3% tal-pazjenti li rċewew Isa-Kd. L-aktar reazzjoni avversa serja frekwenti hija pulmonite (21.5 %). Twaqqif permanenti tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien irrapporstat f'8.5 % tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd. Reazzjonijiet avversi b'eżitu fatali waqt it-trattament kienu rrapportati f'3.4 % tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd (dawk li sehhew f'iktar minn 1 % tal-pazjenti kienu pulmonite u insuffiċjenza kardijaka li t-tnejn sehhew f'1.1 % tal-pazjenti).

F'IMROZ, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) huma dijarea (54.8 %), newropatija tas-sensi periferali (54.4 %), pulmonite (39.9 %), katarretta (38.0%), stitikezza (35.7 %), għeja (34.6 %), infezzjonijiet in-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (34.2%), edima periferali (32.7%), newtropsenja (30.0% bħala reazzjoni avversa), reazzjoni għall-infuzjoni (23.6%), insomnija (22.4%), Covid-19 (22.4%), uġiġħ fid-dahar (22.1%), bronkite (22.1%) u astenja (21.7%). Reazzjonijiet avversi serji sehhew f'70.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Isa-VRd. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti serja kienet pulmonite (29.7%, inkluż pulmonite b'Covid-19). Reazzjonijiet avversi b'riżultat fatali matul it-trattament (TEAEs ta' Grad 5) ġew irrappurtati fi 11% tal-pazjenti b'Isa-VRd inkluż TEAEs infettivi ta' Grad 5 li sehhew f'6.5% tal-pazjenti. Twaqqif permanenti tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi ġie rrapportat fi 22.8% tal-pazjenti ttrattati b'Isa-VRd.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti bl-użu tal-Kriterji NCI ta' Tossicità Komuni, it-termini COSTART u MedDRA. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); "frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)". F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati fi studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1) u f'ambjent wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'isatuximab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone

Sistema tal-Klassifika tal-Organu Terminu Ippreferut	Reazzjoni avversa	Frekwenza	Inċidenza (N = 244)	
			Kwalunkwe Grad	Grad ≥ 3

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite ^{a,b}	Komuni hafna	34.8 %	27.9 %
	Infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs	Komuni hafna	40.2 %	3.3 %
	Bronkite	Komuni hafna	20.9 %	3.7 %
	Herpes zoster	Komuni	2.5 %	0.4 %
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)^c	Kanċer tal-ġilda	Komuni	4.9 %	1.6 %
	Tumur solidu (mhux kanċer tal-ġilda)	Komuni	2.9 %	1.6 %
	Tumur malinnematologiku	Mhux komuni	0.4 %	0.4 %
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	Newtropsenja	Komuni hafna	52.5 %	51.6 %
	Tromboċitopenja	Komuni hafna	12.7 %	11.9 %
	Newtropsenja bid-deni	Komuni	7.4 %	7.4 %
	Anemija	Komuni	6.1 %	4.5 %
	Limfopenja	Mhux magħruf	—	—
Disturbi fis-sistema immunitarja	Reazzjoni anafilattika ^d	Mhux komuni	0.3 %	0.3 %
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna	11.5 %	1.2 %
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni tal-atrju	Komuni	5.7 %	2.5 %
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs	Komuni hafna	25.8 %	5.7 %
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna	34.0 %	2.5 %
	Nawsja	Komuni hafna	22.1 %	0 %
	Rimettar	Komuni hafna	14.8 %	0.8 %
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż	Komuni	4.9 %	0 %
Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni tal-infużjoni ^b	Komuni hafna	39.3 %	2 %

^a It-terminu pulmonite huwa grupp tat-termini li ġejjin: pulmonite mhux tipika, aspergillozi bronkopulmonari, pulmonite, pulmonite minħabba haemophilus, pulmonite tal-influenza, pulmonite pneumokokkali, pulmonite streptokokkali, pulmonite virali, pulmonite batterika, infezzjoni b'haemophilus, infezzjoni fil-pulmun, pulmonite fungali u pulmonite minħabba pneumocystis jirovecii.

^b Ara “Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula”

^c Abbażi tat-tieni tumuri malinni primarji rrapportati waqt il-perjodu ta’ trattament tal-istudju u waqt il-perjodu ta’ wara t-trattament.

^d Abbażi ta’ reazzjonijiet avversi wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Tabella 5^a: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'isatuximab flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone

Klassi tas-Sistema tal-Organi Terminu Ppreferut	Reazzjoni avversa	Frekwenza	Inċidenza (N = 177)	
			Kwalunkwe grad	Grad ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite ^{b c}	Komuni hafna	28.8 %	20.9 %
	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	Komuni hafna	36.2 %	3.4 %
	Bronkite	Komuni hafna	22.6 %	2.3%
	Herpes zoster	Komuni	2.3 %	0.6%
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)^d	Kanċers tal-gilda	Komuni	7.3 %	1.7 %
	Tumuri solidi (kanċers mhux tal-gilda)	Komuni	4.0 %	3.4 %
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	Anemija	Komuni	5.1 %	4.5 %
	Newtopenija	Komuni	4.5 %	4.0 %
	Tromboċitopenija	Komuni	2.8 %	2.3 %
	Limfopenija ^e	Mhux magħruf	—	—
Disturbi fis-sistema immunitarja	Reazzjoni anafilattika ^g	Mhux komuni	5 (0.3 %)	5 (0.3 %)
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni	Komuni hafna	36.7 %	20.3 %
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs	Komuni hafna	27.7 %	5.1 %
	Sogħla	Komuni hafna	19.8 %	0 %
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna	36.2 %	2.8%
	Rimettar	Komuni hafna	15.3 %	1.1 %
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni hafna	28.2 %	3.4 %
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni għall-infużjoni ^d	Komuni hafna	45.8 %	0.6 %

^a Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data 07-Frar-2020. Żmien medjan ta' segwitu=20.73 xahar

^b It-terminu pulmonite huwa grupp tat-termini li ġejjin: pulmonite mhux tipika, pulmonite pneumocystis jirovecii, pulmonite, pulmonite tal-influenza, pulmonite legionella, pulmonite streptokokkali, pulmonite virali u pulmonite b'sepsis.

^c Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

^d Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data 07-Frar-2023. Żmien medjan ta' segwitu=56.61 xahar. Abbażi tat-tieni tumuri malinni primarji rrapportati waqt il-perjodu tat-trattament tal-istudju u waqt il-perjodu ta' wara t-trattament.

^e Abbażi ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattata b'isatuximab flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone

Klassi tas-Sistema tal-Organi Terminu Ppreferut	Reazzjoni avversa	Frekwenza	Inċidenza (N=336)	
			Kwalunkwe Grad	Grad ≥3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite ^a	Komuni ħafna	34.2%	24.1%
	Bronkite	Komuni ħafna	22.6%	3.0%
	Covid-19	Komuni ħafna	19.9%	1.2%
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Kanċer tal-ġilda	Komuni	8.0%	2.7%
	Tumur solidu (kanċer mhux tal-ġilda)	Komuni	5.7%	3.6%
	Tumur malinn ematologiku	Mhux komuni	0.9%	0.3%
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija	Komuni ħafna	28.0%	27.1%
	Tromboċitopenija	Komuni ħafna	13.4%	10.7%
	Anemija	Komuni	6.3%	2.7%
	Limfopenija	Mhux magħruf	—	—
Disturbi fis-sistema immunitarja	Reazzjoni anafilattika	Mhux komuni	0.3%	0.3%
Disturbi fl-ghajnejn	Katarretta	Komuni ħafna	36.0%	13.1%
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni ħafna	56.8%	8.3%
	Rimettar	Komuni	9.5%	0.3%
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Komuni ħafna	32.7%	6.5%
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni għall-infużjoni	Komuni ħafna	27.4%	0.6%

^a It-terminu pulmonite huwa ġabra tat-termini li ġejjin: Pulmonite mhux tipika, Aspergillożi bronkopulmonari, Pulmonite b'Covid-19, Pulmonite b'Pneumocystis jirovecii, Pulmonite, Pulmonite bil-batterji, Pulmonite b'haemophilus, Pulmonite bl-influenza, Pulmonite bi klebsiella, Pulmonite b'legionella, Pulmonite bi pneumococcus, Pulmonite bi pseudomonas, Pulmonite b'respiratory syncytial virus, Pulmonite virali, Sepsis pulmonari, Tuberkulożi.

MedDRA 26.0

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet tal-infużjoni

F'ICARIA-MM, reazzjonijiet għall-infużjoni kienu rrapportati fi 58 pazjent (38.2 %) trattati b'SARCLISA. Il-pazjenti kollha li kellhom reazzjonijiet għall-infużjoni, kellhom ir-reazzjonijiet matul l-1^{el} infużjoni ta' SARCLISA, bi 3 pazjenti (2.0%) li kellhom reazzjonijiet għall-infużjoni anke fit-2ⁿⁱ

infużjoni, u 2 pazjenti (1.3%) fir-4^a infużjoni tagħhom. Reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 1 kienu rrappurtati fi 3.9%, Grad 2 f'31.6 %, Grad 3 f'1.3 %, u Grad 4 f'1.3 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet kollha għall-infużjoni kienu reversibbli u għaddew fl-istess jum fi 98% tal-infużjonijiet. Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 3 jew 4 kienu jinkludu qtugħ ta' nifs, pressjoni għolja u bronkospazmu. L-inċidenza ta' interruzzjonijiet fl-infużjoni minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni kienet 28.9%. Il-medjan ta' żmien għall-interruzzjoni tal-infużjoni kien 55 minuta.

It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjoni għall-infużjoni ġie irrappurtat fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd.

F'IKEMA, reazzjonijiet għall-infużjoni kienu rrappurtati f'81 pazjent (45.8%) ittrattati b'Isa-Kd. Reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 1 kienu rrappurtati fi 13.6%, Grad 2 f'31.6%, Grad 3 f'0.6%, tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd. Ir-reazzjonijiet kollha għall-infużjoni kienu reversibbli u għaddew fl-istess jum fi 73.8% tal-episodji f'pazjenti Isa-Kd u f'aktar minn jumejn f'2.5% tal-episodji f'pazjenti Isa-Kd. Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 3 kienu jinkludu qtugħ ta' nifs u ipertensjoni. L-inċidenza ta' pazjenti b'interruzzjonijiet fl-infużjoni ta' isatuximab minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni kienet 29.9%. Iż-żmien medjan għall-interruzzjoni tal-infużjoni ta' isatuximab kien ta' 63 minuta. Isatuximab twaqqaf f'0.6% tal-pazjenti minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni.

F'IMROZ, reazzjonijiet għall-infużjoni kienu rrappurtati fi 63 pazjent (24.0%) trattati b'Isa-VRd. IRs ta' Grad 1 kienu rrappurtati f'1.9%, Grad 2 f'21.3%, Grad 3 f'0.4%, u Grad 4 f'0.4% tal-pazjenti trattati b'Isa-VRd. L-IRs bdew fil-jum tal-infużjoni fil-pazjenti kollha, l-aktar fl-ewwel infużjoni ta' SARCLISA, u għaddew fl-istess jum f'97.3% tal-pazjenti. L-IRs kollha għaddew. Sinjali u sintomi ta' IRs ta' Grad 3 jew 4 kienu jinkludu pressjoni għolja, bronkospazmu, u ipoxja. L-inċidenza ta' pazjenti b'interruzzjonijiet fl-infużjoni ta' isatuximab minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni kienet 20.9%. Il-hin medjan għall-interruzzjoni tal-infużjoni ta' isatuximab kien ta' 66.0 minuta. Isatuximab twaqqaf f'0.8% tal-pazjenti minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni. (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Infezzjonijiet

F'ICARIA-MM, l-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad 3 jew aktar kienet 42.8%. Pulmonite kienet l-aktar infezzjoni severa rrappurtata bi Grad 3 irrappurtat f'21.7 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd meta mqabbel ma' 16.1 % fil-grupp ta' Pd, u Grad 4 fi 3.3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd meta mqabbel ma' 2.7 % fil-grupp ta' Pd. Waqfien mit-trattament minhabba infezzjoni ġie rrappurtat fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd meta mqabbel ma' 5.4 % fil-grupp ta' Pd. Infezzjonijiet fatali ġew irrappurtati fi 3.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd u 4.0 % fil-grupp ta' Pd. F'IKEMA, l-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad 3 jew aktar kienet 38.4 %. Pulmonite kienet l-aktar infezzjoni severa rrappurtata bi Grad 3 irrappurtat f'15.8 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 10.7 % fil-grupp ta' Kd, u Grad 4 fi 3.4 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 2.5 % fil-grupp ta' Kd. Waqfien mit-trattament minhabba infezzjoni ġie rrappurtat fi 2.8 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 4.9 % fil-grupp ta' Kd. Infezzjonijiet fatali ġew irrappurtati fi 2.3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 0.8 % fil-grupp ta' Kd. F'IMROZ, l-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad 3 jew aktar kienet ta' 44.9% fil-grupp ta' Isa-VRd u 38.1 % fil-grupp ta' VRd. Pulmonite kienet l-aktar infezzjoni severa rrappurtata b'mod komuni bi Grad 3 rrappurtat f'25.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd meta mqabbel ma' 15.5% fil-grupp ta' VRd, Grad 4 fi 2.3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd meta mqabbel ma' 3.9% fil-grupp ta' VRd. Pulmonite ta' Grad 5, abbażi tat-terminu ppreferut, seħhet f'1.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd meta mqabbel ma' 1.1 % fil-grupp ta' VRd. Waqfien mit-trattament minhabba infezzjoni ġie rrappurtat fi 8.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd meta mqabbel ma' 9.4 % fil-grupp ta' VRd. Infezzjonijiet fatali ġew irrappurtati f'6.5 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd u 4.4 % fil-grupp ta' VRd. (ara sezzjoni 4.4).

F'studji kliniċi ta' majeloma multipla refrattarja u li tirkadi, herpes zoster ġiet irrappurtata f'2.0% tal-pazjenti. F'ICARIA-MM, l-inċidenza ta' herpes zoster kienet ta' 4.6 % fil-grupp Isa-Pd ipparagunata ma' 0.7% fil-grupp Pd, u f'IKEMA, l-inċidenza kienet ta' 2.3 % fil-grupp Isa-Kd ipparagunata ma' 1.6% fil-grupp Kd. Fil-provi kliniċi ta' majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata, herpes zoster ġie rrappurtat fi 3.3% tal-pazjenti. F'IMROZ, l-inċidenza ta' herpes zoster kienet 5.7 % fil-grupp ta' Isa-VRd meta mqabbel ma' 5.5 % fil-grupp ta' VRd.

Insuffiċjenza kardijaka

F'IKEMA, insuffiċjenza kardijaka (li tinkludi insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza kardijaka kongestiva, insuffiċjenza kardijaka akuta, insuffiċjenza kardijaka kronika, insuffiċjenza tal-ventriklju tax-xellug u edima pulmonarja) giet irrapportata f'7.3 % tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd (4.0% ta' Grad ≥ 3) u f'6.6 % tal-pazjenti fil-grupp Kd (4.1 % ta' Grad ≥ 3). Insuffiċjenza kardijaka serja giet osservata f'4.0 % tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd u f'3.3 % tal-pazjenti fil-grupp Kd. Insuffiċjenza kardijaka b'eżitu fatali matul it-trattament giet irrapportata f'1.1 % tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd u ma gietx irrapportata fil-grupp ta' Kd (ara l-informazzjoni kurrenti għal min se jagħmel riċetta għal carfilzomib).

Valuri ematoloġiċi tal-laboratorju

Tabella 7 – Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu isatuximab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone versus pomalidomide u dexamethasone (ICARIA-MM)

Parametru tal-laboratorju	SARCLISA + Pomalidomide + Dexamethasone n(%) (N = 152)			Pomalidomide + Dexamethasone n(%) (N = 147)		
	Il-grad i kollha	Grad 3	Grad 4	Il-grad i kollha	Grad 3	Grad 4
Anemija	151 (99.3)	48 (31.6)	0	145 (98.6)	41 (27.9)	0
Newtopenija	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)
Limfopenija	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)
Tromboċitopenija	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)

Id-denominatur użat għall-kalkolu tal-perċentwal huwa n-numru ta' pazjenti b'mill-anqas evalwazzjoni waħda tat-test tal-laboratorju matul il-perjodu kkunsidrat ta' osservazzjoni.

Tabella 8 – Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu isatuximab flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone-versus carfilzomib u dexamethasone (IKEMA)

Parametru tal-laboratorju	SARCLISA + Carfilzomib + Dexamethasone % (N = 177)			Carfilzomib + Dexamethasone % (N = 122)		
	Il-grad i kollha	Grad 3	Grad 4	Il-grad i kollha	Grad 3	Grad 4
Anemija	99.4	22.0	0	99.2	19.7	0
Newtopenija	54.8	17.5	1.7	43.4	6.6	0.8
Limfopenija	94.4	52.0	16.9	95.1	43.4	13.9
Tromboċitopenija	94.4	18.6	11.3	87.7	15.6	8.2

Id-denominatur użat għall-kalkolu tal-perċentwal huwa n-numru ta' pazjenti b'mill-anqas evalwazzjoni waħda tat-test tal-laboratorju matul il-perjodu kkunsidrat ta' osservazzjoni.

Tabella 9: Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu isatuximab flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone (IMROZ u TCD13983)

Parametru tal-laboratorju	SARCLISA + Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (N=336)			Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (N=181)		
	Il-Gradi kollha	Grad 3	Grad 4	Il-Gradi kollha	Grad 3	Grad 4
Anemija	99.1%	15.8%	0%	97.8%	16.0%	0%
Limfopenija	96.1%	45.5%	18.5%	92.3%	37.6%	15.5%
Tromboċitopenija	94.6%	16.7%	14.6%	84.5%	19.3%	8.3%
Newtropenija	86.9%	35.4%	17.3%	80.1%	28.2%	8.8%

Id-denominatur użat għall-kalkolu tal-perċentwal huwa n-numru ta' pazjenti b'mill-anqas evalwazzjoni waħda tat-test tal-laboratorju matul il-perjodu kkunsidrat ta' osservazzjoni.

CTCAE verżjoni: 4.03.

Pazjenti anzjani

Min-numru totali ta' pazjenti fl-istudji kliniċi ta' SARCLISA, 42.7% (763 pazjent) kellhom anqas minn 65 sena, 43.2% (772 pazjent) kellhom bejn 65-74 sena, u 14.1% (252 pazjent) kellhom 75 sena jew aktar. Differenzi fis-sigurtà ġew osservati bejn il-gruppi ikbar versus iżgħar fl-età. TEAEs ta' Grad ≥ 3 ġew irrappurtati f'64.6% tal-pazjent ta' anqas minn 65 sena, 79.7% tal-pazjenti bejn 65-74 sena u 76.2% tal-pazjenti ta' 75 sena jew aktar, TEAEs ta' Grad 5 ġew irrappurtati f'5.5% tal-pazjenti ta' anqas minn 65 sena, 7.5% tal-pazjenti bejn 65-74 sena, u 12.3% tal-pazjenti ta' 75 sena jew aktar. TEAEs serji ġew irrappurtati f'46.7% tal-pazjenti ta' anqas minn 65 sena, 58.8% tal-pazjenti ta' bejn 65-74 sena, u 60.7% tal-pazjenti ta' 75 sena jew aktar. TEAEs li wasslu għat-twaqqif definittiv tat-trattament ġew irrappurtati f'6% tal-pazjenti ta' anqas minn 65 sena, 14% tal-pazjenti bejn 65-74 sena, u 15.5% tal-pazjenti ta' 75 sena jew aktar.

Fl-istudju IMROZ, ma ġew irrappurtati l-ebda TEAEs ta' Grad 5 f'pazjenti ta' anqas minn 65 sena, huma ġew irrappurtati f'10.7% tal-pazjenti bejn 65-74 sena, u fi 13.2% tal-pazjenti ta' 75 sena jew aktar.

Immunogeniċità

Fid-9 studji kliniċi f'majeloma multipla li tirkadi jew refrattarja (RRMM) b'terapija ta' isatuximab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' sustanzi oħra inkluż f'ICARIA-MM u IKEMA (N=1023), l-inċidenza ta' antikorpi kontra l-medicina (ADAs) li feġġew minhabba t-trattament kienet <2%. Ma ġie osservat l-ebda effett tal-ADAs fuq il-farmakokinetika, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' isatuximab. Fit-3 studji kliniċi f'majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata (NDMM) b'terapija b'isatuximab flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone, inkluż IMROZ, l-inċidenza ta' ADA kienet tvarja minn 8.7% sa 21.6%. F'IMROZ, mill-263 pazjent b'NDMM trattati b'isatuximab flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone, 253 setgħu jiġu evalwati għall-preżenza ta' ADA, 22 pazjent (8.7%) kellhom riżultat pożittiv għal ADAs li feġġew minhabba t-trattament, b'21 pazjent jitqiesu li kellhom rispons temporanju ta' ADA u pazjent 1 meqjus li kellu rispons mhux determinat ta' ADA. Fost dawn it-22 pazjent pożittivi għal ADA, 13 kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw (inċidenza ta' antikorpi li jinnewtralizzaw: 5.1%). F'IMROZ, ġiet osservata tendenza għal esponiment anqas f'pazjenti pożittivi għal ADA. F'pazjenti bi stat pożittiv ta' ADA għal isatuximab ma ġie osservat l-ebda impatt ta' sinifikat ta' ADAs fuq l-effikaċja ta' isatuximab. Ma jistgħu jinstitlu l-ebda konklużjonijiet dwar is-sigurtà minhabba s-sottogrupp żgħir ta' pazjenti pożittivi għal ADA.

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju ta' fażi 2 b'fergħa wahda li sar f'67 pazjent b'lewkimja limfoblastika akuta jew lewkimja majelojde akuta li rkadiet jew li kienet reżistenti għat-trattament, fejn il-pazjenti kollha setgħu jiġu evalwati għas-sigurtà, TEAE's ta' Grad ≥ 3 kienu rrapportati f'79.1 % tal-pazjenti. L-aktar TEAE's komuni ta' Grad ≥ 3 li sehhew f' > 10 % tal-pazjenti kienu jinkludu newtopenija bid-deni (41.8 %), xokk settiku (11.9 %), u stomatite (10.4 %). Iż-żieda ta' SARCLISA ma' kimoterapiji standard ma bidlitx il-profil ta' sigurtà mistenni osservat b'kimoterapiji standard f'din il-popolazzjoni pedjatrika u kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' isatuximab għall-adulti b'majeloma multipla fl-istudji ICARIA u IKEMA (ara sezzjoni 4.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Ma kien hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva ta' isatuximab fl-istudji kliniċi. Fl-istudji kliniċi ingħataw doži ta' isatuximab sa 20 mg/kg minn ġol-vini.

Immaniġġjar

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b' SARCLISA. F'każ ta' doża eċċessiva, immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u hu l-miżuri xierqa kollha immedjatement.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, kodiċi ATC: L01FC02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Isatuximab huwa antikorp monoklonali derivat minn IgG1 li jintrabat ma' epitop ekstraċċellulari speċifiku tar-riċettur CD38. CD38 huwa glikoproteina minn naħa għall-oħra tal-membrana li hija espressa ħafna fuq iċ-ċelluli ta' majeloma multipla.

In vitro, isatuximab jaħdem permezz ta' mekkaniżmi dipendenti fuq Fc tal-IgG inkluż: tossiċità taċ-ċellula medjata miċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCC, antibody dependent cell mediated cytotoxicity), fagoċitozi taċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCP, antibody dependent cellular phagocytosis), u tossiċità fiċ-ċellula dipendenti mill-komplement (CDC, complement dependent cytotoxicity). Barra minn hekk, isatuximab jista' wkoll jikkawża mewt taċ-ċellula tat-tumur bl-induzzjoni ta' apoptozi permezz ta' mekkaniżmu indipendenti minn Fc.

In vitro, isatuximab jimblokka l-attività enzimatika ta' CD38 li tikkatalizza s-sintesi u l-idrolisi ta' ADP-ribose ċikliku (cADPR, cyclic ADP-ribose), sustanza li timmobilizza l-kalċju. Isatuximab jinibixxi l-produzzjoni ta' cADPR minn nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) ekstraċċellulari f'ħafna ċelluli tal-majeloma multipla.

In vitro, isatuximab jista' jattiva ċ-ċelluli NK fin-nuqqas ta' ċelluli tat-tumur fil-mira pożittivi għal CD38.

In vivo, ġie osservat nuqqas fl-ghadd assolut tan-newtrofili tat-total ta' ċelluli NK CD16⁺ u CD56⁺, ċelluli B CD19⁺, ċelluli T CD4⁺ u T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) fid-demm periferali ta' pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' isatuximab.

F'pazjenti b'majeloma multipla, monoterapija b'SARCLISA ikkaġunat espansjoni klonali tar-repertwarju tar-riċettur taċ-ċellula T li jindika rispons immuni addattiv.

Il-kombinazzjoni ta' isatuximab u pomalidomide *in vitro* ittejjeb il-lisi taċ-ċelluli ta' majeloma multipla li jesprimu CD38 permezz ta' ċelluli effector (ADCC), u permezz ta' qtil dirett taċ-ċellula tat-tumur meta mqabbla ma' dik ta' isatuximab waħdu. Esperimenti *in vivo* fl-annimali bl-użu ta' mudell ta' majeloma multipla f'tessut tal-bniedem trapjanatat fuq il-ġrieden wera li l-kombinazzjoni ta' isatuximab u pomalidomide twassal għal attività mtejjba kontra t-tumur meta mqabbla mal-attività ta' isatuximab jew pomalidomide waħedhom.

Effikaċja klinika u sigurtà

Majeloma multipla li tirkadi u/jew refrattarja

ICARIA-MM (EFC14335)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone ġew evalwati f'ICARIA-MM (EFC14335), studju ta' fażi III, b'hafna ċentri, multinazzjonali, b'żewġ gruppi, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u/jew li kienet refrattarja. Il-pazjenti kienu rċiew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta' proteasome bi progressjoni tal-marda fis-60 jum jew qabel minn wara t-tmiem tat-terapija preċedenti. Pazjenti b'marda refrattarja primarja ġew esklużi.

Total ta' 307 pazjenti ġew magħżula b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jirċievu SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (Isa-Pd, 154 pazjent) jew pomalidomide u dexamethasone (Pd, 153 pazjent). It-trattament ingħata fiż-żewġ gruppi f'ċikli ta' 28 jum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. SARCLISA 10 mg/kg ingħata bħala infużjoni I.V. darba fil-ġimgha fl-ewwel ċiklu imbagħad kull ġimagħtejn wara dan. Pomalidomide 4 mg ittiehed mill-halq darba kuljum minn jum 1 sa jum 21 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Dexamethasone (mill-halq/mill-vini) ta' 40 mg (20 mg għall pazjenti b'età ≥75 sena) ingħata fil-jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

B'mod ġenerali, il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebbu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b'xi żbilanċi żgħar. Il-medjan tal-età tal-pazjent kien 67 sena (firxa minn 36-86), 19.9 % tal-pazjenti kellhom ≥75 sena. Il-PS ta' ECOG kien 0 f'35.7 % tal-pazjenti fil-grupp ta' isatuximab u 45.1 % fil-grupp tal-kumparatur, 1 f'53.9 % fil-grupp ta' isatuximab u 44.4% fil-grupp tal-kumparatur, u 2 f'10.4% fil-grupp ta' isatuximab u 10.5% fil-grupp tal-kumparatur, 10.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' isatuximab versus 10.5 % fil-grupp tal-kumparatur daħlu fl-istudju bi storja ta' COPD jew aźma, u 38.6 % versus 33.3 % tal-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <60 mL/min/1.73 m²) ġew inklużi fil-grupp ta' isatuximab versus il-grupp tal-kumparatur, rispettivament. L-istadju skont is-Sistema Internazzjonali tal-Allokazzjoni tal-Istadji (ISS, International Staging System) meta ddaħħlu fl-istudju kien I f'37.5 % (41.6 % fil-grupp ta' isatuximab u 33.3% fil-grupp tal-kumparatur), II f'35.5 % (34.4 % fil-grupp ta' isatuximab u 36.6 % fil-grupp tal-kumparatur) u III f'25.1 % (22.1% fil-grupp ta' isatuximab u 28.1 % fil-grupp tal-kumparatur) tal-pazjenti. B'mod ġenerali, 19.5 % tal-pazjenti (15.6% fil-grupp ta' isatuximab u 23.5 % fil-grupp tal-kumparatur) kellhom anormalitajiet ta' riskju kbir fil-kromosomi meta ddaħħlu fl-istudju; del(17p), t(4;14) u t(14;16) kienu preżenti fi 12.1 % (9.1 % fil-grupp ta' isatuximab u 15.0 % fil-grupp tal-kumparatur), 8.5 % (7.8 % fil-grupp ta' isatuximab u 9.2% fil-grupp tal-kumparatur) u 1.6% (0.6% fil-grupp ta' isatuximab u 2.6 % fil-grupp tal-kumparatur) tal-pazjenti, rispettivament.

Il-medjan tan-numru ta' linji ta' terapiji preċedenti kien 3 (firxa minn 2-11). Il-pazjenti kollha kienu rċiew inibitur ta' proteasome qabel, il-pazjenti kollha kienu rċiew lenalidomide qabel, u 56.4 % tal-pazjenti kienu rċiew trapjant taċ-ċelluli stem qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (92.5 %) kienu refrattarji għal lenalidomide, 75.9 % għal inibitur tal-proteasome, u 72.6 % kemm għal inibitur immunomodulatorju kif ukoll għal inibitur tal-proteasome, u 59 % tal-pazjenti kienu refrattarji għal lenalidomide fl-aħħar linja ta' terapija.

Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament kien 41.0 ġimgħa għall-grupp Isa-Pd meta mqabbel ma' 24.0 ġimgħa għall-grupp Pd.

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression free survival) kienet il-punt finali ta' effikaċja primarja ta' ICARIA-MM. It-titjib f' PFS irrappreżenta tnaqqis ta' 40.4 % fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt ta' pazjenti trattati b' Isa-Pd.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f' Tabella 10 u l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS huma pprovduti fil-Figuri 1 u 2:

Tabella 10 - L-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone versus pomalidomide u dexamethasone fit-trattament ta' majeloma multipla (analizi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

Skop finali	SARCLISA + pomalidomide + dexamethasone N = 154	Pomalidomide + dexamethasone N = 153
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^{a,b}		
Medjan (xhur) [CI ta' 95 %]	11.53 [8.936-13.897]	6.47 [4.468-8.279]
Proporzjon ta' periklu ^c [CI ta' 95 %]	0.596 [0.436-0.814]	
Valur p (test log-rank stratifikat) ^c	0.0010	
Rata Ġenerali ta' Rispons^d Dawk li rrispondew (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [CI ta' 95 %] ^e	93 (60.4) [0.5220-0.6817]	54 (35.3) [0.2775-0.4342]
Proporzjon ta' probabilità vs kumparatur [CI eżatt ta' 95 %]	2.795 [1.715-4.562]	
Valur p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^c	<0.0001	
Rispons Shih Preċiż (sCR, Stringent Complete Response) + Rispons Shih (CR, Complete Response) n(%)	7 (4.5)	3 (2.0)
Rispons Parzjali Tajjeb Hafna (VGPR, Very Good Partial Response) n(%)	42 (27.3)	10 (6.5)
Rispons Parzjali (PR, Partial Response) n(%)	44 (28.6)	41 (26.8)

Skop finali	SARCLISA + pomalidomide + dexamethasone N = 154	Pomalidomide + dexamethasone N = 153
VGPR jew ahjar n(%) [95 % CI] ^e	49 (31.8) [0.2455-0.3980]	13 (8.5) [0.0460-0.1409]
Proporzjon ta' probabilità vs kumparatur [95% exact CI]	5.026 [2.514-10.586]	
Valur p (Cochran-Mantel Haenszel stratifikat) ^c	<0.0001	
Tul ta' Żmien tar-Rispons ^f * Medjan f'xhur [95 % CI] ^g	13.27 [10.612-NR]	11.07 [8.542-NR]

^a Ir-rizultati ta' PFS ġew stmati minn Kumitat Indipendenti ta' Rispons abbażi ta' *data* ċentrali tal-laboratorju għall-proteina M u reviżjoni ta' immaġini radjoloġika ċentrali bl-użu tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group).

^b Pazjenti mingħajr mard progressiv jew mewt qabel waqfet l-analiżi jew id-data ta' meta nbeda aktar trattament kontra l-majeloma ġew iċċensurati fid-data tal-ahħar stima valida tal-marda li ma kinitx qed turi progressjoni tal-marda li tkun saret qabel il-bidu ta' aktar trattament kontra l-majeloma (jekk ingħata) jew id-data ta' meta waqfet l-analiżi, skont liema waħda minnhom giet l-ewwel.

^c Stratifikat bl-e^ta (< 75 sena versus ≥75 sena) u n-numru ta' linji ta' terapija preċedenti (2 jew 3 versus >3) skont l-IRT

^d sCR, CR, VGPR u PR ġew evalwati mill-IRC bl-użu tal-kriterji ta' rispons IMWG.

^e Stmati bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^f It-tul ta' żmien tar-rispons ġie determinat għall-pazjenti li kisbu rispons ta' ≥PR (93 pazjent fil-grupp ta' isatuximab u 54 pazjent fil-grupp tal-kumparatur). Stimi Kaplan-Meier tat-tul ta' żmien tar-rispons.

^g CI għall-istimi Kaplan-Meier huma kkalkulati bit-trasformazzjoni log-log tal-funzjoni ta' sopravivenza u metodi ta' Brookmeyer u Crowley.

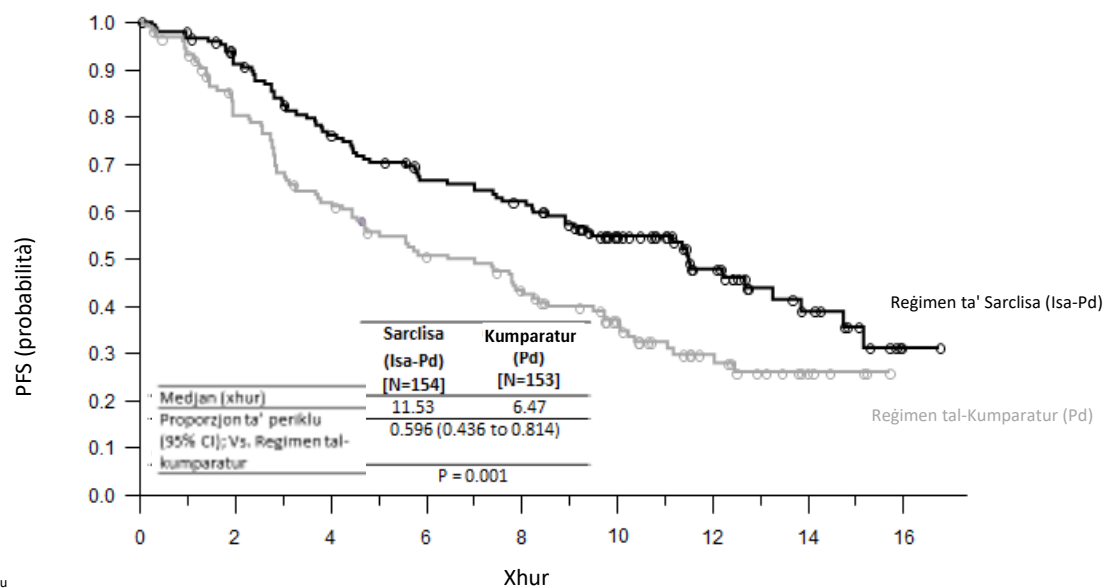
*Data meta waqfet tingħabar id-*data* 11-Ott-2018. Żmien medjan ta' segwitu = 11.60 xhur. HR<1 jiffavorixxi l-grupp ta' Isa-Pd.

NR (*not reached*): ma ntlahaqx

F'pazjenti b'ċitogenetika ta' riskju għoli (stima ċentrali tal-laboratorju), il-medjan ta' PFS kien 7.49 (95 % CI: 2.628 sa NC) fil-grupp ta' Isa-Pd u 3.745 (95 % CI: 2.793 sa 7.885) fil-grupp ta' Pd (HR=0.655; 95 % CI: 0.334 sa 1.283). Titjib fil-PFS fil-grupp ta' Isa-Pd ġie osservat ukoll f'pazjenti ≥ 75 sena (HR=0.479; 95 % CI: 0.242 sa 0.946), b'ISS ta' stadju III meta ddaħħlu fl-istudju (HR=0.635; 95 % CI: 0.363 sa 1.110), bi tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi < 60 ml/min/1.73 m² (HR=0.502; 95 % CI: 0.297 sa 0.847), b'> 3 linji preċedenti ta' terapija (HR = 0.590; 95 % CI: 0.356 sa 0.977), f'pazjenti refrattarji għal terapija preċedenti b'lenalidomide (HR = 0.593; 95 % CI: 0.431 sa 0.816) jew inibitur ta' proteasome (HR=0.578; 95 % CI: 0.405 sa 0.824) u f'dawk refrattarji għal lenalidomide fl-ahħar linja ta' terapija qabel iddaħħlu fl-istudju (HR = 0.601; 95 %CI: 0.436 sa 0.828). M'hemmx *data* biżżejjed biex tikkonkludi dwar l-effikaċja ta' Isa-Pd f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'daratumumab (pazjent 1 fil-grupp ta' isatuximab u l-ebda pazjent fil-grupp tal-kumparatur).

Il-medjan ta' żmien għall-ewwel ripsons f'persuni li rrispondew kien 35 jum fil-grupp ta' Isa-Pd versus 58 jum fil-grupp tal-Pd. Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 52.44 xhur, is-sopravivenza medjana finali ingenerali kienet 24.57 xhur fil-grupp ta' Isa-Pd u 17.71 xhur fil-grupp tal-Pd (HR = 0.776; 95 % CI: 0.594 sa 1.015).

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier ta' PFS –popolazzjoni ITT – ICARIA-MM (stima mill-IRC)

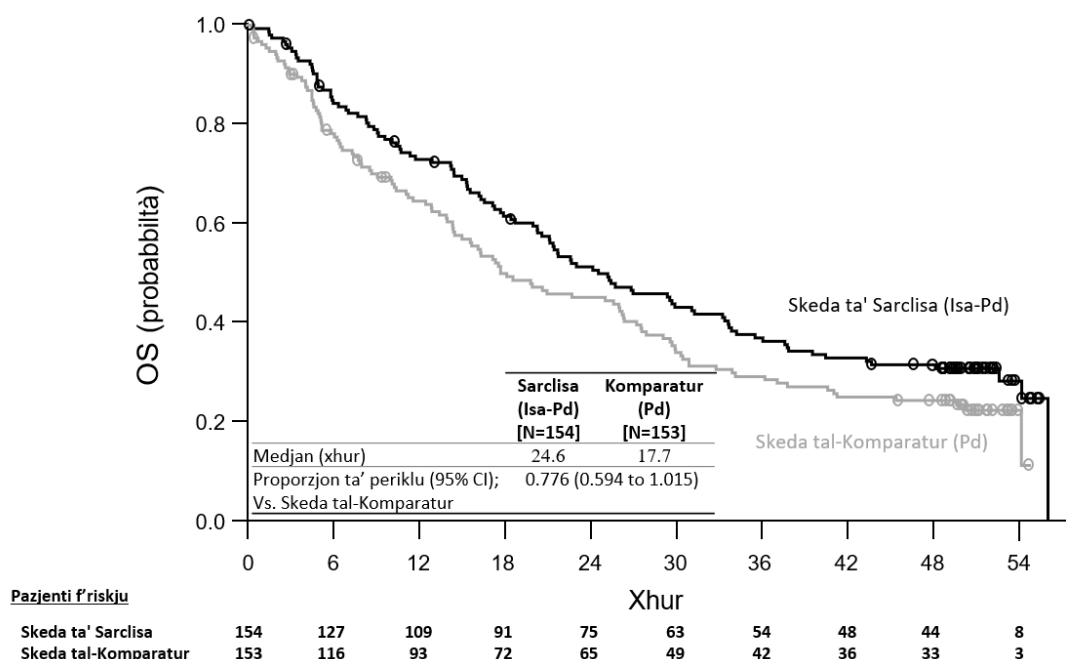


Pazjenti f' riskju

Regimen ta' Sarclisa (Isa-Pd)
Regimen tal-Kumparatur (Pd)

154	129	106	89	81	52	30	14	1
153	105	80	63	51	33	17	5	0

Figura 2 – Kurvi Kaplan-Meier ta' OS – popolazzjoni ITT – ICARIA-MM



Data ta' meta twaqqfet tingabar id-data = 07 Frar 2023

Fl-istudju ICARIA-MM (EFC14335), intuża volum abbaži tal-piż għall-infużjoni ta' isatuximab. Il-metodu ta' volum fiss ta' infużjoni kif deskritt fis-sezzjoni 4.2 ġie evalwat fil-Parti B tal-istudju TCD14079 u s-simulazzjonijiet farmakokinetiċi ikkonfermaw differenzi minimi bejn il-farmakokinetika wara injezzjoni b'applikazzjoni ta' volum abbaži tal-piż tal-pazjent u volum fiss ta' 250 mL (ara sezzjoni 5.2). Fl-istudju TCD14079 Parti B, ma kien hemm l-ebda sinjali godda ta' sigurtà jew differenzi fl-effikaċja u s-sigurtà meta mqabbel mal-istudju ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' SARCLISA flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone ġew evalwati f'IKEMA (EFC15246), studju ta' fażi III, b'ħafna ċentri, multinazzjonali, b'żewġ gruppi, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u/jew li kienet refrattarja. Preċedentement, il-pazjenti kienu rċevew minn wahda sa tliet terapiji. Pazjenti b'mard primarju refrattorju, li preċedentement kienu ttrattati b'carfilzomib, jew li kienu refrattarji għal trattament preċedenti b'antikorp monoklonali anti-CD38 kienu esklużi.

Total ta' 302 pazjenti, intgħażlu b'mod arbitrarju f'proporzjon ta' 3:2 biex jirċievu jew SARCLISA flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone (Isa-Kd, 179 pazjent) jew carfilzomib u dexamethasone (Kd, 123 pazjent). Fiż-żewġ gruppi t-trattament ġie mogħti f'ċikli ta' 28 ġurnata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità li ma kinix aċċettabbli. SARCLISA 10 mg/kg ġie mogħti bħala infużjoni I.V. darba fil-ġimgħa fl-ewwel ċiklu u kull ġimagħtejn minn hemm 'il quddiem. Carfilzomib ġie mogħti bħala infużjoni I.V. b'doża ta' 20 mg/m² f'jiem 1 u 2; 56 mg/m² f'jiem 8, 9, 15 u 16 tal-ewwel ċiklu; and b'doża ta' 56 mg/m² f'jiem 1, 2, 8, 9, 15 u 16 għaċ-ċikli sussegwenti f'kull ċiklu ta' 28 ġurnata. Dexamethasone (IV fil-ġranet tal-infużjonijiet ta' isatuximab u/ jew carfilzomib, u PO fil-ġranet l-oħra) 20 mg ġie mogħti fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 u 23 għal kull ċiklu ta' 28 ġurnata.

B'mod ġenerali, il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana tal-pazjent kienet ta' 64 sena (firxa minn 33-90), 8.9 % tal-pazjenti kellhom ≥75 sena. Il-PS ta' ECOG kien 0 f'53.1 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd u 59.3 % fil-grupp ta' Kd, 1 f'40.8 % fil-grupp ta' Isa-Pd u 36.6 % fil-grupp ta' Kd, u 2 f'5.6 % fil-grupp ta'

Isa-Kd u 4.1 % fil-grupp ta' Kd, u 3 f'0.6% fil-grupp ta' Isa-Kd u 0 % fil-grupp ta' Kd. Il-proporzjon ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (eGFR<60 mL/min/1.73 m²) kien ta' 24.0 % fil-grupp ta' Isa-kd kontra 14.6 % fil-grupp ta' Kd. L-istadju skont is-Sistema Internazzjonali tal-Allokazzjoni tal-Istadji (ISS, International Staging System) meta ddaħhlu fl-istudju kien I f'53.0 % , II f'31.1% u III f'15.2 % tal-pazjenti. L-istadju skont l-ISS Rivedut (R-ISS) meta ddaħhlu fl-istudju kien I f'25.8%, II f'59.6 %, u III f'7.9 % tal-pazjenti. B'mod ġenerali, 24.2% tal-pazjenti kellhom riskju għoli ta' anormalitajiet kromosomali meta ddaħhlu fl-istudju; del(17p), t(4;14), t(14;16) kienu preżenti f'11.3 %, 13.9 % u 2.0 % tal-pazjenti ,rispettivament. Barra minn hekk, gain(1q21) kien preżenti f'42.1 % tal-pazjenti.

In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapiji kien 2 (ivarjaw minn 1-4) b'44.4 % tal-pazjenti li rċewew linja waħda preċedenti ta' terapija. B'mod ġenerali, 89.7 % tal-pazjenti rċewew preċedentement inibituri ta' proteasome, 78.1 % irċewew preċedentement immunomodulatori (li jinkludu 43.4 % li preċedentement rċewew lenalidomide), u 61.3 % li preċedentement irċewew trapjant ta' ċelluli staminali. B'mod ġenerali, 33.1 % tal-pazjenti kienu refrattorji għall-inibituri preċedenti ta' proteasome, 45.0 % kienu refrattorji għall-immunomodulatori preċedenti (inkluż 32.8 % refrattorji għal lenalidomide), u 20.5 % kienu refrattorji kemm għal inibitur ta' proteasome u kemm għal immunomodulator.

Iż-żmien medjan ta' kemm dam it-trattament kien ta' 80.0 ġimgħat għall-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 61.4 ġimgħat għall-grupp ta' Kd.

Il-punt finali tal-effikaċja primarja ta' IKEMA kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 20.73 xahar, l-analiżi primarja ta' PFS uriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS irrappreżenta b'naqqis ta' 46.9 % fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'Isa-Kd meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'Kd.

Ir-riżultati t'effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 11 u l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS huma pprovduti f'Figuri 3 u 4:

Tabella 11 - L-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone versus carfilzomib u dexamethasone fit-trattament ta' majeloma multipla (analizi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

Punt finali	SARCLISA + carfilzomib + dexamethasone N = 179	Carfilzomib + dexamethasone N = 123
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^a		
Medjan (xhur)	NR [NR -NR]	19.15 [15.77-NR]
[95 % CI]	0.531 [0.318-0.889]	
Proporzjon ta' periklu ^b [99 % CI]		
Valur-p (<i>Stratified Log-Rank test</i>) ^b	0.0013	
Ir-Rata ta' Rispons in Ġenerali^c		
Dawk li rrispondew (sCR+CR+VGPR+PR)	86.6 % [0.8071-0.9122]	82.9 % [0.7509-0.8911]
[95 % CI] ^d	0.3859	
Valur-p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^b		
Rispons Komplet (CR)	39.7 %	27.6 %
Rispons Parzjali Tajjeb Hafna (VGPR)	33.0 %	28.5 %

Punt finali	SARCLISA + carfilzomib + dexamethasone N = 179	Carfilzomib + dexamethasone N = 123
Rispons Parzjali (PR)	14.0 %	26.8 %
VGPR jew ahjar (sCR+CR+VGPR) [95 % CI] ^d Valur-p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^{b e}	72.6 % [0.6547-0.7901]	56.1 % [0.4687 -0.6503]
CR^f [95 % CI] ^d	39.7 % [0.3244-0.4723]	27.6 % [0.1996 sa 0.3643]
Mard Minimu Residwu rata negattiva^g [95 % CI] ^d Valur-p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^{b e}	29.6 % [0.2303-0.3688]	13.0 % [0.0762-0.2026]
Kemm idum ir-Rispons^h *(PR jew ahjar) Medjan f'xhur [95 % CI] ⁱ Proporzjon ta' periklu ^b [95 % CI]	NR [NR-NR] 0.425 [0.269-0.672]	NR [14.752-NR]

^a Ir-riżultati ta' PFS ġew stmati minn Kumitat Indipendenti ta' Rispons abbażi ta' *data* ċentrali tal-laboratorju għall-proteina M u reviżjoni ta' immaġini radjoloġika ċentrali bl-użu tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma (IMWG, *International Myeloma Working Group*).

^b Stratifikat skont in-numru ta' linji preċedenti ta' terapiji (1 versus >1) u R-ISS (I jew II versus III versus mhux ikklassifikat) skont l-IRT.

^c sCR, CR, VGPR u PR ġew evalwati mill-IRC bl-użu tal-kriterji ta' rispons IMWG.

^d Stmati bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^e p-valur nominali.

^f CR għandu jiġi ttestjat mal-analiżi finali.

^g Skont livell ta' sensitività ta' 10⁻⁵ mill-NGS fil-popolazzjoni ITT.

^h Abbażi ta' dawkl li rrispondew fil-popolazzjoni ITT. Stimi Kaplan-Meier ta' kemm idum ir-rispons.

ⁱ CI għall-istimi Kaplan-Meier huma kkalkulati bit-trasformazzjoni log-log tal-funzjoni ta' sopravivenza u metodi ta' Brookmeyer u Crowley.

*Data meta waqfet tingabar id-*data* 7 Frar 2020. Żmien medjan ta' segwitu = 20.73 xhur. HR<1 jiffavorixxi l-grupp ta' Isa-Pd.

NR (*not reached*): ma ntlahaqx

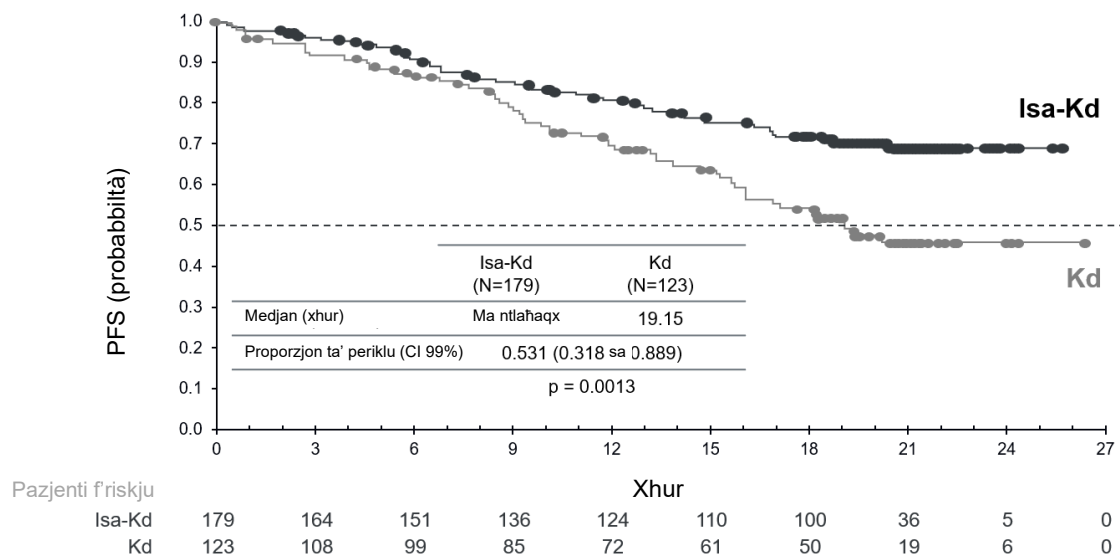
Titjib fil-PFS fil-grupp ta' Isa-Kd ġie osservat f'pazjenti b'ċitogenetika ta' riskju għoli (evalwazzjoni mil-laboratorju ċentrali, HR = 0.724; 95 % CI: 0.361 sa 1.451), b'anormalità kromosomali gain (1q21) (HR = 0.569; 95 % CI: 0.330 sa 0.981), ≥ 65 sena (HR = 0.429; 95 % CI: 0.248 sa 0.742), b'eGFR fil-linja bażi (MDRD) < 60 mL/min/1.73 m² (HR = 0.273; 95 % CI: 0.113 sa 0.660), b'> 1 ta' linja preċedenti ta' terapija (HR = 0.479; 95 % CI: 0.294 sa 0.778), b'ISS ta' stadju III mad-dhul fl-istudju (HR = 0.650; 95 % CI: 0.295 sa 1.434), u f'pazjenti refrattorji għal terapija preċedenti b'lenalidomide (HR = 0.598; 95 % CI: 0.339 sa 1.055).

Fl-analiżi ta' sensitività mingħajr l-iċċensurar ta' aktar terapija kontra l-majeloma, il-medjan ta' PFS ma ntlahaqx (NR) fil-grupp ta' Isa-Kd kontra 19.0 xhur (95 % CI: 15.38 to NR) fil-grupp ta' Kd (HR=0.572; 99 % CI: 0.354 sa 0.925, p = 0.0025).

M'hemmx tagħrif suffiċjenti sabiex wiehed jikkonkludi dwar l-effikaċja ta' Isa-Kd f'pazjenti ttrattati preċedentement b'daratumumab (pazjent 1 fil-grupp ta' isatuximab u ebda pazjent fil-grupp ta; komparatur).

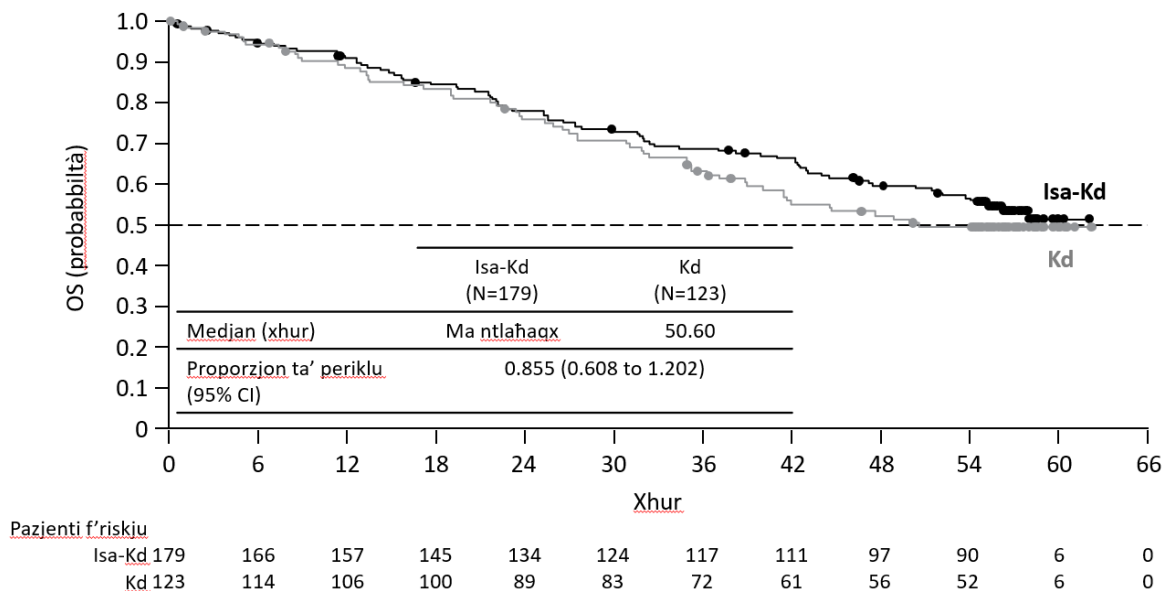
Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons kien ta' 1.08 xhur fil-grupp ta' Isa-Kd u ta' 1.12 xhur fil-grupp ta' Kd. Iż-żmien medjan għat-trattament li kien imiss kontra l-majeloma kien ta' 43.99 xahar fil-grupp ta' Isa-Kd u ta' 25.00 xahar fil-grupp ta' Kd (HR = 0.583; 95 % CI: 0.429 to 0.792).

Figura 3 – Kurvi Kaplan-Meier ta' PFS – popolazzjoni ITT – IKEMA (evalwazzjoni skont l-IRC)



Id-data ta' meta twaqqfet tingabar id-data = 07 Frar 2020.

Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier ta' OS – Popolazzjoni ITT - IKEMA



Id-data ta' meta twaqqfet tingabar id-data = 07 Frar 2023

Fost il-pazjenti b'eGFR (MDRD) < 50 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, rispons renali komplet (≥60 mL/min/1.73 m² b'evalwazzjoni wara l-linja bażi ta' ≥1) gie osservat għal 52.0% (13/25) tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 30.8 % (4/13) fil-grupp ta' Kd. Rispons renali komplet sostnut (≥60 gurnata) sehh f'32.0 % (8/25) tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u f'7.7 % (1/13) fil-grupp ta' Kd. Fl-4 pazjenti

fil-grupp ta' Isa-Kd u t-3 pazjenti fil-grupp ta' Kd b'indeboliment renali sever fil-linja bażi (eGFR (MDRD) > 15 sa < 30 mL/min/1.73 m²), ġie osservat rispons renali minimum (≥ 30 sa < 60 mL/min/1.73 m² b'evalwazzjoni wara l-linja bażi ta' ≥ 1) għal 100 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 33.3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd.

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 43.96 xahar, analiżi finali PFS uriet PFS medjan ta' 35.65 xahar għall-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 19.15 -il xahar għall-grupp ta' Kd, bi proporzjon ta' periklu ta' 0.576 (95.4 % CI: 0.418 to 0.792). Rispons sħiħ finali, iddeterminat bl-użu ta' assaġġ invalidat IFE speċifiku għal isatuximab (Sebia Hydrashift) (ara sezzjoni 4.5), kien ta' 44.1 % fil-grupp Isa-Kd meta mqabbel ma' 28.5% fil-grupp Kd, bi proporzjon ta' probabilità 2.094 (95 % CI: 1.259 sa 3.482, deskrittiv p=0.0021). F'26.3 % tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd, kemm in-negatività MRD u s-CR intlaħqu meta mqabbel ma' 12.2 % fil-grupp Kd group, bi proporzjon ta' probabilità 2.571 (95 % CI: 1.354 sa 4.882, deskrittiv p=0.0015).

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 56.61 xahar, is-sopravivenza medjana in ġenerali ma ntlahqietx fil-grupp ta' Isa-Kd (95 % CI: 52.172 għal NR) u kienet 50.60 xahar fil-grupp ta' Kd (95 % CI: 38.932 għal NR) (HR = 0.855; 95% CI: 0.608 to 1.202).

Majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata

IMROZ (EFC12522)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone ġew evalwati f'IMROZ (EFC12522), studju ta' fażi III, b'ħafna ċentri, internazzjonali, b'żewġ gruppi, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntagħżlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata (NDMM) li ma jkunux eligibbli għal trapjant taċ-ċelluli stem. Pazjenti ta' aktar minn 80 sena ġew esklużi, kif ukoll pazjenti b'komorbiditajiet li ma jhallux li jsiru proċeduri tat-trapjant f'pazjenti b'NDMM, abbażi tal-istima medika tal-investigatur (eż., mard tal-pulmun jew koronarju tal-qalb).

Total ta' 446 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 3:2 biex jew jirċievu SARCLISA flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone (Isa-VRd, 265 pazjent) jew inkella bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone (VRd, 181 pazjent) mogħtija fiż-żewġ gruppi matul 4 ċikli ta' 42 jum għall-perjodu ta' induzzjoni. Wara li tlesta ċ-ċiklu 4, il-pazjenti daħlu f'perjodu ta' trattament kontinwu li beda miċ-ċiklu 5, b'ċikli ta' 28 jum mogħtija sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Matul il-perjodu kontinwu ta' trattament, il-pazjenti tal-grupp Isa-VRd irċievu SARCLISA flimkien ma' lenalidomide, u dexamethasone (Isa-Rd), u pazjenti fil-grupp ta' VRd irċievu lenalidomide, u dexamethasone (Rd).

Matul il-perjodu ta' induzzjoni (ċiklu 1 sa 4, ċikli ta' 42 jum), SARCLISA 10 mg/kg ingħata bħala infużjoni minn ġol-vini fil-jiem 1, 8, 15, 22, u 29, fl-ewwel ċiklu u fil-jiem 1, 15, u 29, minn ċiklu 2 sa 4. Bortezomib ingħata minn taħt il-ġilda bid-doża ta' 1.3 mg/m² fil-jiem 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, u 32 ta' kull ċiklu. Lenalidomide ingħata mill-ħalq bid-doża ta' 25 mg/jum minn jum 1 sa 14 u minn jum 22 sa 35 ta' kull ċiklu. Dexamethasone (minn ġol-vini fil-jiem tal-infużjonijiet ta' isatuximab, u mill-ħalq fil-jiem l-oħra) 20 mg/jum ingħata fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, u 33 ta' kull ċiklu, u ingħata fil-jiem 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29, u 32 ta' kull ċiklu għall-pazjenti li kellhom ≥ 75 sena.

Matul il-perjodu ta' trattament kontinwu (minn ċiklu 5, b'ċikli ta' 28 jum), SARCLISA 10 mg/kg ingħata bħala infużjoni minn ġol-vini fil-jiem 1 u 15 minn ċiklu 5 sa 17, u fil-jum 1 minn ċiklu 18. Lenalidomide ingħata mill-ħalq bid-doża ta' 25 mg/jum minn jum 1 sa 21 ta' kull ċiklu. Dexamethasone (minn ġol-vini fil-jiem tal-infużjonijiet ta' isatuximab, u mill-ħalq fil-jiem l-oħra) 20 mg/jum ingħata fil-jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu.

Globalment, il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu jixxiebh u bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età tal-pazjent kien 72 sena (tvarja minn 60-80), 26% tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Il-PS ta' ECOG kien 0 f'46.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd u 43.6% fil-grupp ta' VRd, 1 f'42.3% fil-grupp ta' Isa-VRd u 45.9% fil-grupp ta' VRd, u 2 f'10.9% fil-grupp ta' Isa-VRd u 10.5% fil-grupp ta' VRd, u 3 f'0.4% fil-grupp ta' Isa-VRd u 0% fil-grupp ta' VRd. Il-proporzjon ta' pazjenti

b'indeboliment tal-kliewi (eGFR<60 mL/min/1.73m²) kien 24.9% fil-grupp ta' Isa-VRd versus 34.3% fil-grupp ta' VRd. L-istadju skont is-Sistema Internazzjonali tal-Istadji Riveduta (R-ISS) meta ddahhlu fl-istudju kien I f'24.9%, II f'61.5%, u III f'10.2% tal-pazjenti. Globalment, 15.1% tal-pazjenti kellhom anormalitajiet fil-kromosomi b'riskju ogħli meta ddahhlu fl-istudju; del(17p), t(4;14), u t(14;16) kienu preżenti f'5.7%, 7.9% u 1.9% tal-pazjenti, rispettivament. Barra dan, 1q21+ kienet preżenti f'35.8% tal-pazjenti.

Il-medjan tat-tul ta' żmien tat-trattament kien 53.2 xahar għall-grupp ta' Isa-VRd meta mqabbel ma' 31.3 xhur għall-grupp ta' VRd.

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kienet il-punt finali tal-effikaċja primarja ta' IMROZ. Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 59.73 xhur, it-tieni analiżi interim ta' PFS ippjanata minn qabel uriet titjib sinifikanti b'mod statistiku f'PFS li tirrapreżenta tnaqqis ta' 40.4% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti trattati b'Isa-VRd meta mqabbla ma' pazjenti trattati b'VRd.

Riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 12 u kurvi Kaplan-Meier għal PFS huma provduti fil-Figura 5:

Tabella 12*: L-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone fit-trattament ta' majeloma multipla (analiżi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

Skop finali	SARCLISA + bortezomib + lenalidomide + dexamethasone N =265	Bortezomib + lenalidomide + dexamethasone N = 181
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^a		
Medjan (xhur)	NR	54.34
[95% CI]	[NR-NR]	[45.21-NR]
Proporzjon ta' periklu ^b [98.5% CI]	0.596 [0.406-0.876]	
Valur p (test log-rank stratifikat) ^b	0.0009	
CR jew ahjar (sCR u CR)		
[95% CI] ^c	74.7% [0.6904-0.7984]	64.1% [0.5664-0.7107]
Valur p (test log-rank stratifikat) ^b	0.0160	
Mard Residwu Minimu rata negattiva^d u CR		
[95% CI] ^c	55.5% [0.4927-0.6155]	40.9% [0.3365-0.4842]
Valur p (Cochran-Mantel- Haenszel stratifikat) ^b	0.0026	
Ir-Rata ta' Rispons in Ġenerali^e		
Dawk li rripsondew (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^c	91.3% [0.8726-0.9442]	92.3% [0.8736-0.9571]

Skop finali	SARCLISA + bortezomib + lenalidomide + dexamethasone N =265	Bortezomib + lenalidomide + dexamethasone N = 181
Rispons komplet strett (sCR)	10.9%	5.5%
Rispons Komplet (CR)	63.8%	58.6%
Rispons Parzjali Tajjeb Hafna (VGPR)	14.3%	18.8%
Rispons Parzjali (PR)	2.3%	9.4%

^a Ir-riżultati ta' PFS ġew stmati minn Kumitat Indipendenti ta' Rispons abbażi ta' *data* ta' laboratorju ċentrali għall-proteina M u reviżjoni ta' immaġini radjoloġika ċentrali bl-użu tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma (IMWG, *International Myeloma Working Group*).

^b Stratifikat skont l-età (<70 sena vs ≥70 sena) u l-istadju (I jew II vs. III jew mhux klassifikat) tas-Sistema Internazzjonali tal-Istadji Riveduta (R-ISS, *Revised International Staging System*) skont l-IRT

^c Stmati bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^d Skont livell ta' sensitività ta' 10⁻⁵ mill-NGS fil-popolazzjoni ITT.

^e sCR, CR, VGPR, u PR ġew evalwati mill-IRC permezz tal-kriterji ta' rispons IMWG. Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'mod deskrittiv.

* Data meta waqfet tingabar id-*data* 26 ta' Settembru 2023. Żmien medjan ta' segwitu =59.73 xahar. NR (*not reached*): ma ntlahaqx

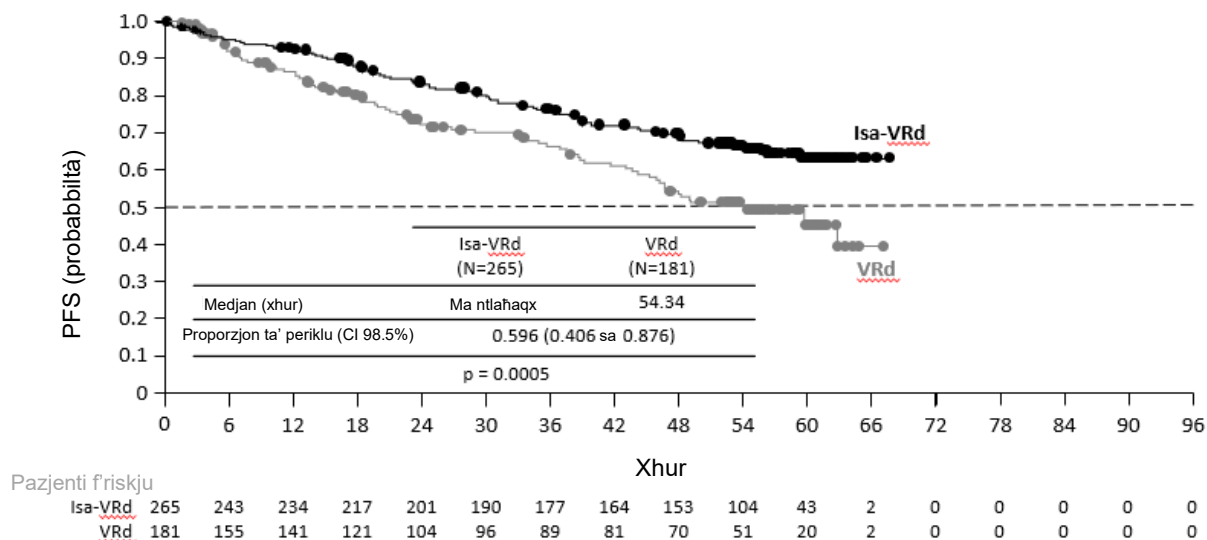
Titjib fil-PFS fil-grupp ta' Isa-VRd ġie kkonfermat permezz tal-analizi ta' sensitività u ġie osservat fil-parti l-kbira tas-sottogruppi ta' pazjenti, inkluż pazjenti b'1q21+ anormalità kromosomali (HR=0.407; 95% CI: 0.253 sa 0.653), ≥70 sena (HR=0.671; 95% CI: 0.463 sa 0.972), b'eGFR (MDRD) < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi (HR=0.63; 95% CI: 0.371 sa 1.068), u b'ECOG PS>1 (HR=0.606; 95% CI: 0.246 sa 1.493).

Negattività għal MRD b'NGS (limitu ta' sensitività ta' 10⁻⁵) intlaħqet fi 58.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd bi żmien medjan għall-ewwel negattività għal MRD b'NGS ta' 196.5 jum (varjazzjoni: 87-1834). Fil-grupp VRd, negattività għal MRD b'NGS (limitu ta' sensitività ta' 10⁻⁵) intlaħqet fi 43.6% tal-pazjenti bi żmien medjan għall-ewwel negattività għal MRD b'NGS ta' 197.0 jum (varjazzjoni: 107-1512).

Rata ta' negattività għal MRD b'NGS miżmuma għal mill-anqas 12-il xahar seħħet f'46.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd u f'24.3% fil-grupp ta' VRd.

Iż-żmien medjan sal-progressjoni ma ntlahaqx fil-grupp ta' Isa-VRd u kien 59.70 xhur (95% CI: 48.164 sa NR) fil-grupp ta' VRd (HR=0.414; 95% CI: 0.286 sa 0.598). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons ma ntlahaqx fil-grupp ta' Isa-VRd u kien 58.25 xhur (95% CI: 44.583 sa NR) fil-grupp ta' VRd. Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons kien ta' 1.51 xhur fil-grupp ta' Isa-VRd u 1.48 xhur fil-grupp ta' VRd. Fil-grupp ta' Isa-VRd, 52.1% tal-pazjenti waqqfu t-trattament tal-istudju, 14.3% minhabba progressjoni tal-marda. Fil-grupp ta' VRd, 75.7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament tal-istudju, 37% minhabba progressjoni tal-marda. Iż-żmien medjan għat-trattament li jkun imiss ta' kontra l-majeloma ma ntlahaqx fil-grupp ta' Isa-VRd u kien 63.57 xhur fil-grupp ta' VRd (HR=0.376; 95% CI: 0.265 sa 0.534). Il-medjan ta' sopravivenza globali ma ntlahaqx għal kull wiehied mill-gruppi ta' trattament. Abbażi tal-analizi deskrittiva tad-*data* ta' sopravivenza globali, 26% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-VRd u 32.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' VRd kienu mietu (HR=0.776; 99.97% CI: 0.407 sa 1.48).

Figura 5 – Kurvi Kaplan-Meier ta' PFS – Popolazzjoni ITT – IMROZ (stima magħmula mill-IRC)



Id-data ta' meta twaqqfet tingabar id-data = 26 ta' Settembru 2023.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'SARCLISA f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni ematopojetici u tat-tessuti tal-limfa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Sar studju ta' fażi 2, b'fergħa waħda u b'67 pazjent pedjatriku f'3 gruppi ta' mard separati. Disgħa u hamsin pazjent b'lewkimja limfoblastika T-akuta (T-ALL, 11-il pazjent), lewkimja limfoblastika B-akuta (B-ALL, 25 pazjent), u lewkimja majeloidje akuta (AML, 23 pazjent) li kienu f'rikadenza jew li kienu rezistenti għat-trattament setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja. Għall-pazjenti b'T-ALL u B-ALL, it-trattament kien jikkonsisti minn ċiklu wieħed ta' induzzjoni u ċiklu wieħed ta' konsolidazzjoni. Għall-pazjenti b'AML, it-trattament kien jikkonsisti minn mhux iżjed minn żewġ ċikli ta' induzzjoni. L-età medjana kienet ta' 8 snin (marġni ta' 17 -il xahar sa 17 -il sena). Il-pazjenti kienu ttrattati b'SARCLISA flimkien ma' kimoterapiji standard (eż., antimetaboliti, *anthracyclines* u sustanzi li jalkilizzaw). Fl-analiżi interim, ir-rata ta' rispons komplet (il-punt finali primarju ta' effikaċja, definit bħala rispons komplet, CR (*complete response*), jew rispons komplet b'irkupru periferali li ma kienx komplet, Cri) ma laħqitx il-limitu statistiku speċifikat minn qabel fit-3 gruppi taħt studju b'52 % tal-pazjenti B-ALL, 45.5 % tal-pazjenti T-ALL u 60.9 % tal-pazjenti AML jilhqqu rispons komplet (CR+CRi). L-istudju twaqqaf wara l-analiżi interim li kienet speċifikata minn qabel.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' isatuximab ġiet stmata f'476 pazjent b'majeloma multipla ttrattati b'infużjoni ta' isatuximab mill-vini bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, b'dożi li varjaw minn 1 sa 20 mg/kg, mogħti jew darba fil-ġimgħa; kull ġimgħatejn; jew kull ġimgħatejn għal 8 ġimgħat segwit b'għoti kull 4 ġimgħat; jew kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwit b'għoti kull ġimgħatejn.

Isatuximab juri farmakokinetika mhux lineari b'dispożizzjoni tal-medicina medjata mill-mira minhabba l-irbit tiegħu mar-riċettur CD38.

L-esponiment għal isatuximab (erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plasma mal-hin fuq l-intervall tal-għoti tad-doża AUC) jiżded b'manjiera akbar milli fi proporzjon mad-doża minn 1 sa 20 mg/kg bi skeda ta' għoti kull ġimgħatejn, filwaqt li ma tigi osservata l-ebda devjazzjoni mill-proporzjonalità mad-doża bejn 5 u 20 mg/kg bi skeda ta' għoti kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwita b'għoti kull ġimgħatejn. Dan minhabba l-kontribuzzjoni kbira ta' tneħħija mhux lineari medjata mill-mira għat-tneħħija totali b'doži inqas minn 5 mg/kg, li ssir neglijabbli b'doži akbar. Wara għoti ta' isatuximab 10 mg/kg kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwit b'għoti kull ġimgħatejn, il-medjan ta' żmien biex

jintlaħaq l-istat fiss kien ta' 18 -il ġimgha b'akkumulazzjoni ta' 3.1 drabi. F'ICARIA-MM, l-istudju kliniku li sar f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u/jew li kienet refrattarja ttrattati b'isatuximab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, il-medja (CV%) mbassra tal-konċentrazzjoni massima fil-plasma C_{max} u l-AUC fl-istat fiss kienu 351 $\mu\text{g/mL}$ (36.0 %) u 72,600 $\mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ (51.7%), rispettivament. Ghalkemm il-bidla mill-metodu ta' għoti ta' volum abbaži tal-piż għall-infużjoni ta' isatuximab għall-metodu ta' infużjoni ta' volum fiss wasslet għal bidliet fit- t_{max} , il-bidla kellha impatt limitat fuq l-esponiment farmakokinetiku b'simulazzjoni kumparabbli tas- C_{max} fl-istat fiss (283 $\mu\text{g/mL}$ vs 284 $\mu\text{g/mL}$) u s- C_{trough} wara 4 ġimghat (119 $\mu\text{g/mL}$ vs 119 $\mu\text{g/mL}$) għal pazjent b'piż medjan (76 kg). Anke għal gruppi ta' pazjenti b'piżijiet oħra, is- C_{max} u s- C_{trough} kienu kumparabbli. F'IKEMA, l-istudju kliniku li sar f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u/jew li kienet refrattarja ttrattati b'isatuximab flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone, il-medja (CV%) mbassra tal-konċentrazzjoni massima fil-plasma C_{max} u l-AUC fl-istat fiss kienu 637 $\mu\text{g/mL}$ (30.9 %) u 152 000 $\mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ (37.8 %), rispettivament. F'IMROZ, il-prova klinika li saret f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata trattati b'isatuximab flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone, il-medja (CV%) mbassra tal-konċentrazzjoni massima fil-plażma tas- C_{max} u tal-AUC_{2weeks} fl-istat fiss kienet 494 $\mu\text{g/mL}$ (25.5%) u 119 000 $\mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ (31.8 %), rispettivament. Il-parametri ta' esponiment kienu konsistenti fl-istudji IMROZ u TCD13983.

Ġiet osservata tendenza ta' esponiment aktar baxx f'pazjenti pożittivi għal ADA fil-pazjenti NDMM minn IMROZ, bil-proporzjon tal-medja ġeometrika (pożittivi għal ADA versus negattivi għal ADA) ta' 0.82 u 0.70 għal AUC kumulattiva fuq l-ewwel 4 ġimghat ta' trattament (AUC_{4W}) u C_{trough} fir-4 ġimgha (CT_{4W}), rispettivament. Madankollu, minhabba li l-kinetika ta' ADA kienet temporanja biż-żmien tal-bidu tagħha primarjament fil-bidu tat-trattament b'isatuximab (jiġifieri matul l-ewwel xahar ta' trattament b'isatuximab), il-medja ta' CL lineari fl-istat fiss bejn pazjenti pożittivi għal ADA u negattivi għal ADA baqa' kumparabli.

Il-farmakokinetika ta' isatuximab u pomalidomide jew ta' isatuximab u carfilzomib, jew ta' isatuximab u bortezomib u lenalidomide ma kinitx influwenzata mill-għoti tagħhom flimkien.

Distribuzzjoni

L-istima tat-total tal-volum ta' distribuzzjoni ta' isatuximab huwa 8.75 L.

Metaboliżmu

Bħala proteina kbira, isatuximab huwa mistenni li jiġi metabolizzat minn proċessi ta' kataboliżmu proteolitiku mhux saturabbli.

Eliminazzjoni

Isatuximab jiġi eliminat minn żewġ rotot paralleli, rotta mhux lineari medjata mill-mira li tippredomina f'konċentrazzjonijiet baxxi, u rotta lineari mhux speċifika li tippredomina f'konċentrazzjonijiet ogħla. Fil-firxa ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plasma, ir-rotta lineari hija predominanti u tonqos b'50 % mal-ħin għal valur fl-istat fiss ta' 9.55 mL/siegha (0.229 L/jum). Dan huwa sassoċjat ma' half-life terminali ta' 28 jum.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Età

L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 476 pazjent b'età minn 36 sa 85 sena urew esponiment kumparabbli għal isatuximab f'pazjenti b'età <75 sena (n=406) versus b'età ≥ 75 sena (n=70).

Sess tal-persuna

L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni b'207 pazjenti nisa (43.5%) u 269 pazjent raġel (56.5%) ma uriet l-ebda effett ta' sinifikat kliniku tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab.

Razza

L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni bi 377 pazjent Kawkasu (79%), 25 Asjatiku (5%), 18-il Iswed (4%), u 33 ta' razza oħra (7%) ma wriet l-ebda effett ta' sinifikat kliniku tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab.

Piż

Abbażi t'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn 476 pazjent, it-tneħħija ta' isatuximab żdiedet b'piż tal-ġisem li jiżdied, li ssostni dożaġġ abbażi ta' piż tal-ġisem.

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji formali b'isatuximab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Mill-476 pazjent tal-analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, 65 pazjent kellhom indeboliment hafif tal-fwied [bilirubina totali 1 sa 1.5 drabi aktar mill-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) jew aspartate amino transferase (AST) > ULN] u pazjent 1 kellu indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST). Indeboliment hafif tal-fwied ma kellu l-ebda effett ta' sinifikat b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab. L-effett ta' indeboliment moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) u sever tal-fwied (bilirubina totali > 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab mhuwiex magħruf. Madankollu, minhabba li isatuximab huwa antikorp monoklonali, mhuwiex mistenni li jitneħħa permezz ta' metabolizmu medjat minn enzimi tal-fwied u b'hekk, varjazzjoni fil-funzjoni tal-fwied mhijiex mistennija li taffettwa l-eliminazzjoni ta' isatuximab (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma saru l-ebda studji formali b'isatuximab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq 476 pazjent kient tinkludi 192 pazjent b'indeboliment hafif tal-kliwi ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (e-GFR, estimated glomerular filtration rate)} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 163 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliwi ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) u 12-il pazjent b'indeboliment sever tal-kliwi (patients with severe renal impairment ($\text{e-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)). L-analiżi ma ssuġġerixxew l-ebda effett ta' sinifikat kliniku ta' indeboliment minn hafif sa sever tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab meta mqabbel ma' funzjoni normali tal-kliwi.

Analizi farmakokinetika fuq 22 pazjent b'Mard Tal-Kliwi FI-Aħħar stadju (ESRD-*End-Stage Renal Disease*) inkluż pazjenti fuq id-dijalisi ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ma wriet ebda effett klinikament sinifikanti ta' ESRD fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab meta mqabbla ma' dawg b'funzjoni tal-kliwi normali, hafifa jew moderata.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi (minn 17-il xahar sa 17-il sena), wara l-ewwel teħid ta' isatuximab, fost it-3 gruppi taħt studju, il-medja tas- C_{max} varjat minn 322 sa 433 $\mu\text{g/mL}$, il-medja tal- $\text{AUC}_{1\text{week}}$ varjat minn 28 592 sa 31 703 $\mu\text{g.h/mL}$ u wara teħid ripetut ta' isatuximab fuq 3 ġimgħat, il-medja tal- AUC kumulattiv varjat minn 130 862 sa 148 397 $\mu\text{g.h/mL}$. Id-*data* farmakokinetika rrapportata fil-popolazzjoni pedjatrika b'AML u ALL kienet konsistenti ma' dik mill-adulti b'ALL u MM bl-istess doża ta' isatuximab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, minkejja li l-ispeċi magħżula m'għandhiex rispons farmakoloġiku u b'hekk ir-rilevanza għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Ma sarux studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Histidine hydrochloride monohydrate
Histidine
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett Mhux Miftuħ

3 snin

Wara d-dilwizzjoni

Stabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' SARCLISA waqt l-użu intweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C, segwita minn 8 sigħat (inkluż il-hin tal-infużjoni) f'temperatura tal-kamra (15°C - 25°C).

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah, u s-soltu ma jkun aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u valutati. Ma hija meħtieġa l-ebda protezzjoni mid-dawl għall-ħażna fil-borża tal-infużjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-frیža.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

5 ml ta' konċentrat li fih 100 mg ta' isatuximab f'kunnett ta' 6 mL tal-ħġieġ trasparenti ċar tat-tip I magħluq b'tapp tal-bromobutyl miksi b'ETFE (kopolimer ta' ethylene u tetrafluoroethylene). Il-kunjetti huma ssiġillati bl-aluminju b'buttun griż li jinqala malajr. Il-volum tal-mili ġie stabbilit biex tiġi aċċertata t-tneħħija ta' 5 mL (i.e. 5.4 mL). Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed jew tliet kunjetti.

25 ml ta' konċentrat li fih 500 mg ta' isatuximab f'kunnett ta' 30 mL tal-ħġieġ trasparenti ċar tat-tip I magħluq b'tapp tal-bromobutyl miksi b'ETFE (kopolimer ta' ethylene u tetrafluoroethylene). Il-kunjetti huma ssiġillati bl-aluminju b'buttun blu li jinqala malajr. Il-volum tal-mili ġie stabbilit biex tiġi aċċertata t-tneħħija ta' 25 mL (i.e. 26 mL). Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni għall-ghoti mill-vini

Il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha ssir f'kundizzjonijiet aseptiċi.

- Id-doża (mg) tal-konċentrat ta' SARCLISA għandha tiġi kkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent (jitkejjel qabel kull ċiklu biex id-doża mogħtija tiġi aġġustata skont il-piż, ara sezzjoni 4.2). Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wieħed biex tinkiseb id-doża meħtieġa għall-pazjent.
- Kunjetti ta' konċentrat ta' SARCLISA għandhom jiġu miflija qabel id-dilwizzjoni biex jiġi aċċertat li ma fihomx frak jew telf ta' kulur.
- Thawwadx il-kunjetti.
- Il-volum ta' diluent ekwivalenti għall-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' SARCLISA għandu jitneħħa minn borża ta' dilwent ta' 250 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9 % sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5 % glucose.
- Il-volum xieraq tal-konċentrat ta' SARCLISA għandu jingħbed mill-kunjett ta' SARCLISA u jiġi dilwit fil-borża tal-infużjoni ta' 250 mL b' soluzzjoni ta' 0.9 % sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5 % glucose.
- Il-borża tal-infużjoni għandha tkun magħmula minn polyolefins (PO), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) b'di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Omogenizza s-soluzzjoni ddilwita bil-mod billi taqleb il-borża. Thawwadhiex.

Għoti

- Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini bl-użu ta' sett b'pajp irqiq għall-infużjoni fil-vini (tal-PE, PVC b'DEHP jew mingħajru, polybutadiene (PBD) jew polyurethane (PU)) b'filtru fil-pajp ta' 0.22 mikron (polyethersulfone (PES), polysulfone jew nylon).
- Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tingħata għal perjodu ta' żmien li jkun jiddependi mir-rata tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).
- Ma hija meħtieġa l-ebda protezzjoni mid-dawl għall-borża tal-infużjoni ppreparata li tkun f'ambjent b'dawl artiċjali standard.
- Tagħtix soluzzjoni ta' SARCLISA flimkien ma' sustanzi oħra mill-istess pajp irqiq minn ġol-vini.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Mejjun 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA
U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
L-Istati Uniti tal-Amerka

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' SARCLISA® f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-organizzazzjoni tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-metodi ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li:

- jżid l-għarfien dwar ir-riskju ta' interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demm (antigen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv) u l-possibbiltà ta' konsegwenzi kliniċi avversi għall-pazjent;
- jipprovdi għajnuna dwar kif din għandha tiġi mmanigġjata u;
- jsaħħah il-komunikazzjoni bejn il-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCPs-*healthcare professionals*) u l-pazjenti u jaqsmu informazzjoni affidabbli u fil-pront.

L-MAH għandu jassigura li f'kull Stat Membru fejn SARCLISA® se jkun fis-suq, l-HCPs kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jagħtu SARCLISA® u ċ-ċentri ta' trasfużjoni/banek tad-demm ikunu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej u li jiġi mqassam mill-korpi professjonali:

- Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa u l-banek tad-demm
- Kard għall-Pazjent (għal HCPs li se jippreskrivu/jagħtu SARCLISA)

1. MATERJAL EDUKATTIV HCPS U BANEK TAD-DEMM

Il-materjal edukattiv għall-HCPs u l-banek tad-demm jinkludi l-elementi li ġejjin:

- Is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC)
- Il-fuljett tal-HCPs u tal-banek tad-demm
- Il-Kard għall-Pazjent

1.1 Il-fuljett tal-Professjonisti fil-kura tas-saħħa u tal-Banek tad-Demm

Il-fuljett għall-HCPs u l-Banek tad-Demm se jkun fih l-informazzjoni importanti li ġejja:

Informazzjoni rilevanti dwar il-kwistjoni ta' sigurtà "Interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demm (antigen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv)":

- Isatuximab marbut ma' ċelluli tad-demm ħomor (RBCs, red blood cells) jista' jaħbi l-iskoperta tal-preżenza ta' antikorpi għal antigeni minuri fis-serum tal-pazjent
- Id-determinazzjoni tat-tip ta' demm ABO u Rh tal-pazjent ma jiġux affettwati

Dettalji dwar kif tnaqqas il-kwistjoni dwar is-sigurtà indirizzati mill-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji permezz ta' miżuri xierqa:

- Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom it-test tat-tip tad-demem u screening qabel il-bidu tat-trattament b'isatuximab. Jista' jitqies it-tbassir tal-fenotip qabel tibda t-trattament b'isatuximab skont il-prattika lokali.
- Attwalment ma hemm l-ebda informazzjoni diponibbli dwar kemm tista' tippersisti l-interferenza mat-test indirett ta' Coombs wara l-aħħar infużjoni ta' isatuximab. Abbażi tal-half-life ta' isatuximab, riżultat pożittiv għat-test indirett ta' Coombs medjat minn isatuximab jista' jippersisti għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' isatuximab għalhekk l-HCP għandu javża lill-pazjent biex iġorr il-kard tal-pazjent għal mill-inqas 6 xhur wara li jkun spicċa t-trattament.
- Il-metodi ta' mitigazzjoni għall-interferenza jinkludu li titratta l-RBCs li jirreaġixxu b'dithiothreitol (DTT) biex jinterrompi l-irbit ta' isatuximab jew metodi oħra validati b'mod lokali. Minhabba li s-sistema tal-grupp tad-Demm Kell hija wkoll sensittiva għat-trattament b'DTT, unitajiet negattivi għal Kell għandhom jiġu fornuti wara li wiehed ikun eskluża jew identifika alloantikorpi permezz ta' RBCs trattati b'DTT.
- F'każijiet ta' bżonn ta' trasfużjoni urgenti, unitajiet ta' RBCs kompatibbli ma' ABO/Rh li ma jkunux ġew imqabbla b'mod inkroċjat jistgħu jingħataw skont il-prattika tal-banek lokali.
- F'każ ta' trasfużjoni ppjanata, l-HCPs għandhom javżaw liċ-ċentri tat-trasfużjoni tad-demem dwar ir-riskju ta' interferenza mat-testijiet indiretti tal-antiglobulina.
- Enfasizza l-bżonn li jiġi kkonsultat l-SmPC.
- Informa l-HCP dwar il-ħtieġa li jagħtu l-kard tal-pazjent lill-pazjenti u biex ituhom parir jikkonsultaw il-Fuljett ta' Tagħrif (PL- *Package Leaflet*).

1.2 Kard tal-pazjent

Il-kard tal-pazjent se jkun fiha l-informazzjoni qasira u konciza li ġejja dwar ir-riskju ta' "Interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demm (antigen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv)" kemm għall-pazjenti kif ukoll għall-HCPs ikkonsultati mill-pazjent:

- Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jkunu qed jitrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe żmien, inklużi f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża SARCLISA (isatuximab), u li dan it-trattament huwa assoċjat mar-riskju importanti identifikat ta' interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demm (antigen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv), li jista' jippersisti għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' isatuximab
- Riferenza ċara li l-pazjent għandu jkompli jgħorr din il-kard sa mill-inqas 6 xhur wara li jkun spicċa t-trattament.
- Id-dettalji biex jiġu kkuntattjati l-persuna li kitbet ir-riċetta u l-pazjent.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

SARCLISA 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
isatuximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat.
Kull kunjett fih 500 mg ta' isatuximab f'25 mL ta' konċentrat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1, 100 mg/ 5mL
3 kunjetti, 100 mg/5 mL
Kunjett 1, 500 mg/25 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini
Biex jintuża darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

SARCLISA 20 mg/ mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
isatuximab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/5 mL
500 mg/25 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Sarclisa 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni isatuximab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem, lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli".

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Sarclisa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tinghata Sarclisa
3. Kif jinghata Sarclisa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Sarclisa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Sarclisa u għalxiex jintuża

X'inhu Sarclisa

Sarclisa huwa medicina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva isatuximab. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha "antikorpi monoklonali".

Antikorpi monoklonali, bħal ma huwa Sarclisa, huma proteini li ġew iddisinjati biex jagħrfu u jehlu ma sustanza fil-mira. Fil-każ ta' Sarclisa, is-sustanza fil-mira hija sustanza msejha CD38 li tinstab fuq iċ-ċelluli tal-majeloma multipla, kanċer tal-mudullun tal-għadam. Billi tehel maċ-ċelluli tal-majeloma multipla, il-medicina tgħin lid-difiża naturali tal-ġisem tiegħek (is-sistema immuni) tidentifikhom u teqridhom.

Għalxiex jintuża Sarclisa

Sarclisa jintuża biex jittratta majeloma multipla.

Huwa jintuża flimkien ma' żewġ medicini oħra f'pazjenti li preċedement rċewew trattamenti għal majeloma multipla:

- pomalidomide u dexamethasone jew
- carfilzomib u dexamethasone.

Huwa jintuża flimkien ma' tliet medicini oħra f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata:

- bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Sarclisa jew dwar it-trattament tiegħek b'Sarclisa, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel tinghata Sarclisa

M'għandekx tinghata Sarclisa jekk:

- inti allergiku/a għal isatuximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Sarclisa u segwi l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk inti għandek sinjali ta' reazzjonijiet għall-infużjoni matul jew wara l-infużjoni ta' Sarclisa – ara f' sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli” għal-lista ta' sinjali ta' ‘Reazzjonijiet għall-infużjoni’.

- Qabel tibda' infużjoni ta' Sarclisa, jistgħu jingħatawlek mediċini biex inaqqsulek ir-reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 3 “Kif jingħata Sarclisa”).
- Reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jsejnhu matul l-infużjoni ta' Sarclisa jew wara l-infużjoni u jistgħu jkunu serji. Dawn ir-reazzjonijiet huma reversibbli. L-istaff tal-isptar se jimmonitorja mill-qrib waqt it-trattament tiegħek.

Jekk ikollok reazzjoni għall-infużjoni, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jagħtik mediċini addizzjonali biex jittrattaw is-sintomi tiegħek u jiġu evitati kumplikazzjonijiet. Jistgħu wkoll iwaqqfu b'mod temporanju, itawlu, jew iwaqqfu kompletament l-infużjoni ta' Sarclisa.

Deni u numru baxx ta' ċelluli tad-demem bojod

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk inti tiżviluppa deni, minhabba li dan jista' jkun sinjal ta' infezzjoni. Sarclisa jista' jbaxxi n-numru ta' ċelluli tad-demem bojod – li huma importanti biex jiġġieldu infezzjonijiet.

Waqt it-trattament b'Sarclisa, it-tabib jew lill-infermier tiegħek se jiċċekkja l-għadd ta' ċelluli fid-demem tiegħek. Waqt it-trattament b'Sarclisa, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek riċetta għal mediċina ta' antibijotiku jew antivirali (per eżempju, għal herpes zoster [hruq ta' Sant'Antnin]) biex tghin tippreveni infezzjoni, jew mediċina biex tghin iżżidlek l-għadd ta' ċelluli bojod fid-demem.

Problemi tal-qalb

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Sarclisa flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone jekk għandek problemi tal-qalb, jew jekk qatt hadt xi mediċina għal qalb. Ikkuntattja minnufih lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla jew nefha f'saqajk.

Riskju ta' kanċers ġodda

Sejhew kanċers ġodda f'pazjenti waqt trattament b'Sarclisa meta mogħti ma' pomalidomide u dexamethasone jew ma' carfilzomib u dexamethasone, jew ma' borteomib, lenalidomide, u dexamethasone. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkja għal kanċers ġodda waqt it-trattament.

Sindromu ta' tkissir tat-tumur

Jista' jsejh tkissir ta' malajr ta' ċelluli tal-kanċer (sindromu ta' tkissir tat-tumur). Is-sintomi jistgħu jinkludu tħabbir irregolari tal-qalb, konvulżjonijiet (aċċessjonijiet), konfużjoni, bughawwiġijiet fil-muskoli jew tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

Trasfużjoni tad-demem

Jekk tkun tehtieg trasfużjoni tad-demem, l-ewwel inti se jsirlek test tad-demem biex jitqabbel it-tip ta' demem ma' tiegħek.

Għid lill-persuna li tkun qed tagħmillek it-test tad-demem li inti qed/a tiġi ttrattat/a b'Sarclisa. Dan minhabba li jista' jaffettwa r-riżultati ta' dan it-test tad-demem għal mill-inqas 6 xhur wara d-doża finali tiegħek ta' Sarclisa.

Tfal u adolexxenti

Sarclisa mhuwiex rrakkomandat biex jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena. Dan minhabba li l-effettività ta' Sarclisa ma gietx stabbilita f'pazjenti pedjatriċi.

Mediċini oħra u Sarclisa

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li inti tista' tikseb mingħajr riċetta, u mediċini magħmula mill-ħxejjex.

Qabel ma tieħu Sarclisa għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qatt ħadt mediċina għal qalb.

Sarclisa jintuża flimkien ma' żewġ jew tliet mediċini oħra meta tiġi ttrattata majeloma multipla.

- pomalidomide u dexamethasone jew
- carfilzomib u dexamethasone jew
- bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone.

Għal tagħrif dwar il-mediċini l-oħra użati ma' Sarclisa, ara l-fuljetti ta' tagħrif tagħhom.

Tqala

Staqsij lit-tabib lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel tuża Sarclisa.

L-użu ta' Sarclisa mhuwiex irrakkomandat matul it-tqala. Jekk inti tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila, kellem lit-tabib tiegħek dwar l-użu ta' Sarclisa.

Għal informazzjoni dwar it-tqala u mediċini oħra li jittieħdu ma' Sarclisa, jekk jogħġbok ara l-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra.

Treddiġh

Staqsij lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel tuża Sarclisa.

- Dan minħabba li Sarclisa jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex magħruf kif jista' jaffettwa lit-tarbija.
- Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk il-benefiċċju tat-treddiġh jisboqx ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Nisa li jkunu qed jużaw Sarclisa u jkunu jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodu ta' kontraċezzjoni li inti għandek tuża matul dan iż-żmien. Uża kontraċezzjoni matul it-trattament – u għal 5 xhur wara l-aħħar doża ta' Sarclisa.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sarclisa m'għandux ikollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Sarclisa jintuża ma' mediċini oħra li jistgħu jaffettwaw il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Jekk jogħġbok ħares lejn il-fuljetti ta' tagħrif tal-mediċini l-oħra li inti tieħu ma Sarclisa.

Sarclisa fih polysorbate 80

Din il-mediċina fiha 0.2 mg ta' polysorbate 80 f'kull mL ta' isatuximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li huwa ekwivalenti għal 0.1 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji li taf bihom.

3. Kif jingħata Sarclisa

Kemm jingħata Sarclisa

L-ammont ta' Sarclisa li inti se tingħata huwa bbażat fuq kemm inti tiżen. Id-doża rrakkomandata hija 10 mg ta' Sarclisa għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek.

Kif jingħata Sarclisa

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtik Sarclisa bħala dripp ġo vina (infużjoni ġo vina).

Kemm jinghata ta' spiss Sarclisa

Meta Sarclisa jintuża flimkien ma' żewġ mediċini oħra, jew pomalidomide u dexamethasone jew carfilzomib u dexamethasone, iċ-ċiklu ta' trattament idumu 28 jum (4 ġimgħat).

- F'ċiklu 1: Sarclisa jinghata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15 u 22,
- F'ċiklu 2 u wara: Sarclisa jinghata kull ġimgħtejn- f'jiem 1 u 15.

Meta Sarclisa jintuża flimkien ma' tliet mediċini oħra, bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone, iċ-ċiklu ta' trattament idumu 42 jum (6 ġimgħat) minn ċiklu 1 sa 4 u jdumu 28 jum (4 ġimgħat) miċ-ċiklu 5 il quddiem.

- F'ċiklu 1: Sarclisa jinghata fil-jiem 1, 8, 15, 22, u 29,
- Minn ċiklu 2 sa 4: Sarclisa jinghata kull ġimgħtejn – fil-jiem 1, 15, u 29,
- Minn ċiklu 5 sa 17: Sarclisa jinghata kull ġimgħtejn – fil-jiem 1 u 15,
- Minn ċiklu 18 il quddiem: Sarclisa jinghata kull 4 ġimgħat – f'jum 1.

It-tabib tiegħek se jkompli jittratta b'Sarclisa sakemm iddum tibbenefika minnha u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli.

Mediċini li jinghataw qabel Sarclisa

Inti se tinghata l-mediċini li ġejjin qabel l-infuzjoni ta' Sarclisa. Dan biex jgħinek tnaqqas iċ-ċans li jkollok reazzjonijiet għall-infuzjoni:

- mediċini biex inaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi (antiistamini)
- mediċini biex inaqqsu l-infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- mediċini biex inaqqsu l-uġiġh u d-deni

Jekk taqbez doża ta' Sarclisa

Huwa importanti ħafna li inti tmur għall-appuntamenti kollha biex taċċerta ruġek li tirċievi t-trattament tiegħek fil-ħin li suppost biex huwa jaħdem kif suppost. Jekk taqbez xi appuntamenti, ċempel lit-tabib jew lill-infermier tiegħek kemm jista' jkun malajr biex tagħmel appuntament ieħor.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiddeċiedu kif għandu jitkompla t-trattament tiegħek.

Jekk inti tinghata Sarclisa aktar milli suppost

Sarclisa se jinghatalek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Jekk aċċidentalment tinghata wisq (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek se jittratta u jimmonitorja l-effetti sekondarji tiegħek.

Jekk tiegħaf tuża Sarclisa

Twaqqafx it-trattament tiegħek b'Sarclisa ħlief jekk inti tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji ta' Sarclisa miegħek u se jispjegalek ir-riskji possibbli u l-benefiċċji tat-trattament tiegħek b'Sarclisa.

L-istaff tal-isptar se jimmonitorja mill-qrib il-kundizzjoni tiegħek matul it-trattament. Għidilhom immedjatament jekk tinnota kwalunkwe wieħed mill-effetti t'hawn taħt.

Reazzjonijiet għall-infuzjoni – Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

Immedjatament għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk thossok ma tiflaħx waqt jew wara l-infużjoni ta' Sarclisa.

Sinjali severi ta' reazzjoni għall-infużjoni jinkludu:

- pressjoni għolja tad-demm (ipertensjoni)
- thoss qtugħ ta' nifs
- reazzjoni allergika serja (reazzjoni anafilattika li taffettwa sa persuna 1 minn 100) b'diffikultà biex tiehu n-nifs u nefha tal-wieċ, haq, gerżuma, xufftejn jew ilsien.

L-aktar sinjali komuni ta' reazzjoni għall-infużjoni jinkludu:

- thoss qtugħ ta' nifs
- sogħla
- tkexxix ta' bard
- nawsja

Inti jista' jkollok ukoll effetti sekondarji ohra waqt l-infużjoni. It-tabib jew l-infermier tiegħek jistgħu jiddeċiedu li jwaqqfu għal ftit żmien, idewmu, jew iwaqqfu kompletament l-infużjoni ta' Sarclisa. Huma jistgħu jtuk ukoll medicini addizzjonali biex jitrattaw is-sintomi tiegħek u jevitaw il-kumplikazzjonijiet.

Minnufih għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk thossok ma tiflaħx waqt jew wara l-infużjoni ta' Sarclisa.

Effetti sekondarji ohra

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk inti għandek kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji elenkati taħt:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- numru aktar baxx ta' xi ċelluli tad-demm bojod (newtrofili) li huma importanti biex jiġġieldu infezzjoni
- numru aktar baxx tal-plejtlets tad-demm (tromboċitopenija) -għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti jkollok xi tbengil jew ħruġ ta' demm mhux tas-soltu.
- infezzjoni fil-pulmuni (pulmonite)
- infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs (bħall-imnieher, is-sinosis, jew il-gerżuma)
- dijarea
- bronkite
- thoss qtugħ ta' nifs
- nawsja
- rimettar
- pressjoni għolja tad-demm (ipertensjoni)
- sogħla
- għeja (bla saħħa)
- nuqqas t'aptit
- covid-19
- l-ghajn tittappan (katarretta)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- problemi tal-qalb, li jistgħu jipprezentaw bħala diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla jew nefha fis-saqajn meta Sarclisa jingħata ma' carfilzomib u dexamethasone
- deni bi tnaqqis sever f'xi ċelluli tad-demm bojod (newtrogenija bid-deni) (ara sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tuża Sarclisa" għal aktar dettalji)
- numru aktar baxx ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija)

- telf ta' piż
- taħbit irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni atrijali)
- herpes zoster (hruq ta' Sant'Antnin)

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- numru aktar baxx ta' xi ċelluli tad-demem bojod (limfoċiti) li huma importanti biex jiġġieldu infezzjoni

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert/a, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sarclisa

Sarclisa se jinħażen l-isptar jew fi klinika.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li hemm fuq il-kartuna u l-fuljett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Sarclisa

- Is-sustanza attiva ta' Sarclisa hija isatuximab.
- mL wiehed ta' konċentrat fih 20 mg ta' isatuximab.
- Kull kunjett ta' konċentrat fih jew 100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat jew 500 mg ta' isatuximab fi 25 mL ta' konċentrat.
- Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma sucrose, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjonijiet 2 u 4.4).

Kif jidher Sarclisa u l-kontenut tal-pakkett

Sarclisa huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa likwidu bla kulur sa kemxejn isfar, essenzjalment bla frak li jidher.

Daqs tal-pakkett:

100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat (100 mg/5 mL): Kull kartuna fiha kunjett 1 jew 3 kunjetti.

500 mg ta' isatuximab f'25 mL ta' konċentrat (500 mg/25 mL): Kull kartuna fiha kunjett 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u trattamenti.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Il-kunjetti ta' SARCLISA qegħdin biex jintużaw darba biss. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata f'kundizzjonijiet aseptiċi, u mogħtija minn professjonist tal-kura tas-saħħa f'ambjent fejn huma disponibbli l-faċilitajiet ta' risuxxitazzjoni.

Preparazzjoni u għoti ta' SARCLISA

- Ikkalkula d-doża (mg) meħtieġa tal-konċentrat ta' SARCLISA, u ddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa għal doża ta' 10 mg/kg, abbażi tal-piż tal-pazjent. Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wieħed.
- Ifli l-konċentrat ta' SARCLISA qabel id-dilwizzjoni biex taċċerta ruhek li ma fihx frak u li ma tilifx il-kulur.
- Nehhi l-volum ta' diluent ekwivalenti għall-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' SARCLISA minn borża ta' dilwent ta' 250 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5 % glucose.
- Igbed il-volum xieraq tal-konċentrat ta' SARCLISA mill-kunjett ta' SARCLISA u ddilwih fil-borża tal-infużjoni ta' 250 mL b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5 % glucose.

- Il-borża tal-infużjoni għandha tkun magħmula minn polyolefins (PO), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) b'di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq biex tomogénizza s-soluzzjoni ddilwita. Thawwadhiex.
- Għati s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini bl-użu ta' sett tal-infużjoni b'pajp irqiq (tal-PE, PVC b'DEHP jew mingħajru, polybutadiene (PBD) jew polyurethane (PU)) f'filtru fil-pajp irqiq ta' 0.22 mikron (polyethersulfone (PES), polysulfone jew nylon).
- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni għal perjodu ta' żmien li se jiddependi mir-rata tal-infużjoni (ara s-sezzjoni 4.2 tal-SmPC tal-EU "Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata").
- Uża s-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata ta' SARCLISA immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah, u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C, hlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u valutati.
- Ma hija meħtieġa l-ebda protezzjoni mid-dawl għall-borża tal-infużjoni li għet ippreparata jekk tkun f'ambjent b'dawl artiċjali standard.
- Tagħtix infużjoni ta' soluzzjoni ta' SARCLISA fl-istess waqt ma' sustanzi oħra mill-istess pajp irqiq ġol-vini.

Armi l-porzjonijiet kollha tas-soluzzjoni li ma jkunux intużaw. Il-materjali kollha li ġew utilizzati għad-dilwizzjoni u l-ġoti għandhom jintremew skont il-proċeduri standard.