

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

SARCLISA 20 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg izatuximabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentrátu (100 mg/5 ml).
Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg izatuximabu v 25 ml koncentrátu (500 mg/25 ml).

Izatuximab je imunoglobulínová G1 (IgG1) monoklonálna protilátka (mAb) produkovaná v línii cicavčích buniek (vaječníky škrečka čínskeho, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Bezfarebný až slabo žltý roztok, v zásade bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SARCLISA je indikovaná:

- v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí absolvovali aspoň dve predchádzajúce liečby, vrátane podávania lenalidomidu a inhibítora proteazómu a u ktorých došlo počas poslednej liečby k progresii ochorenia.
- v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom, na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí absolvovali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

SARCLISU musí podávať zdravotnícky pracovník v zariadení s dostupným resuscitačným vybavením.

Premedikácia

Pred podaním infúzie SARCLISA je potrebná premedikácia nasledujúcimi liečivami, aby sa znížilo riziko a závažnosť reakcií na infúziu:

- dexametazón 40 mg, perorálne alebo intravenózne (alebo 20 mg perorálne alebo intravenózne, u pacientov ≥ 75 rokov): pri podávaní v kombinácii s izatuximabom a pomalidomidom.
- dexametazón 20 mg (intravenózne v dňoch, kedy sa podáva infúzia izatuximabu a/alebo karfilzomibu a perorálne v ostatné dni): pri podávaní v kombinácii s izatuximabom a karfilzomibom.
- paracetamol 650 mg až 1000 mg, perorálne (alebo ekvivalent).
- difenhydramín 25 mg až 50 mg, intravenózne alebo perorálne (alebo ekvivalent [napr. cetirizín, prometazín, dexchlórfeniramín]). Intravenózne podávanie sa odporúča minimálne pre prvé 4 infúzie.

Vyššie odporúčaná dávka dexametazónu (podávaného perorálne alebo intravenózne) zodpovedá celkovej dávke, ktorú je potrebné podať pred zavedením infúzie len raz, ako súčasť premedikácie a základnej liečby, ešte pred podaním izatuximabu a pomalidomidu a pred podaním izatuximabu a karfilzomibu.

Odporúčanú premedikáciu je potrebné podať 15 – 60 minút pred zavedením infúzie SARCLISY. V prípade pacientov, u ktorých sa nevyskytli žiadne reakcie na infúziu po prvých 4 podaniach SARCLISY, je potrebné prehodnotiť nevyhnutnosť podávania následnej premedikácie.

Kontrola neutropénie

Aby sa zmiernilo riziko neutropénie, má sa zvážiť použitie rastového faktoru (napr. G-CSF). V prípade výskytu neutropénie 4. stupňa sa má podanie SARCLISY odložiť, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu aspoň $1,0 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.4).

Prevencia infekcie

Počas liečby sa má zvážiť profylaktická liečba antibiotikami a antivirotikami (ako je profylaxia herpesu zoster) (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka SARCLISY je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná vo forme intravenózne infúzie v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (Isa-Pd) alebo v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom (Isa-Kd), podľa harmonogramu uvedeného v Tabuľke 1:

Tabuľka 1: Harmonogram dávkovania SARCLISY v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom alebo v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom

| Cykly | Harmonogram dávkovania |
|-------------------|----------------------------------|
| Cyklus 1 | 1., 8., 15. a 22. deň (týždenne) |
| Cyklus 2 a neskôr | 1., 15. deň (každé 2 týždne) |

Každý liečebný cyklus pozostáva z 28-dňového obdobia. Liečba sa opakuje, až kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

V prípade iných liečiv podávaných spolu so SARCLISOU, pozri časť 5.1 a riaďte sa podľa aktuálnych Súhrnov charakteristických vlastností jednotlivých liekov.

Harmonogram podávania je nutné dôsledne dodržiavať. Ak sa vynechá naplánovaná dávka SARCLISY, musí sa táto dávka podať čo najskôr a harmonogram liečby adekvátne upraviť tak, aby bol dodržaný liečebný interval.

Úpravy dávky

Neodporúča sa znižovať dávku SARCLISY.

Ak sa u pacientov vyskytnú reakcie na infúziu, je potrebné upraviť podávanie (pozri časť „Spôsob podávania“ nižšie).

V prípade iných liečiv podávaných spolu so SARCLISOU sa riaďte podľa aktuálnych Súhrnov charakteristických vlastností jednotlivých liekov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie sa u starších pacientov neodporúča žiadna úprava dávok.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie a klinických údajov sa u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek vrátane konečného štádia ochorenia obličiek neodporúča žiadna úprava dávok (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene neodporúča žiadna úprava dávok. Údaje o pacientoch so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené (pozri časť 5.2), nepreukázalo sa však, že by bolo v prípade týchto pacientov potrebné dávku upraviť.

Pediatrická populácia

SARCLISA sa skúmala okrem schválených indikácií u detí s relapsujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou alebo myeloidnou leukémiou vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov, účinnosť však nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

SARCLISA je určená na intravenózne použitie. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Rýchlosť podávania infúzie

Infúziu SARCLISY je potrebné po riedení podať intravenózne s rýchlosťou podávania infúzie uvedenej v Tabuľke 2 nižšie (pozri časť 5.1). Postupné zvýšenie rýchlosti podávania infúzie je možné zvážiť len v prípade, ak sa nevyskytli žiadne reakcie na infúziu (pozri časť 4.8).

Tabuľka 2: Rýchlosti podávania infúzie SARCLISY

| | Nariedený objem | Počiatková rýchlosť | Absencia reakcie na infúziu | Prírastok rýchlosti infúzie | Maximálna rýchlosť |
|----------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|--|--------------------|
| Prvá infúzia | 250 ml | 25 ml/hodina | Počas 60 minút | 25 ml/hodina každých 30 minút | 150 ml/hodina |
| Druhá infúzia | 250 ml | 50 ml/hodina | Počas 30 minút | 50 ml/hodina počas 30 minút, následne zvýšiť objem o 100 ml/hodina | 200 ml/hodina |
| Ďalšie infúzie | 250 ml | 200 ml/hodina | — | — | 200 ml/hodina |

Ak sa u pacientov vyskytnú reakcie na infúziu, je potrebné upraviť podávanie (pozri časť 4.4).

- U pacientov vyžadujúcich intervenciu (stredne závažná reakcia na infúziu 2. stupňa,), sa má zvážiť dočasné prerušenie podávania infúzie a je možné podať dodatočnú symptomatickú liečbu. Po príznakoch zlepšenia stavu na stupeň ≤ 1 (mierna reakcia), je možné opätovne podávať infúziu SARCLISY pri polovičnej počiatkovej rýchlosti podávania, pričom je podľa potreby nevyhnutné dôsledné monitorovanie a podporná liečba. Ak sa symptómy znovu neobjavia po 30 minútach, je možné zvýšiť rýchlosť podávania infúzie na počiatkovú rýchlosť a následne ju postupne zvyšovať tak, ako je uvedené v Tabuľke 2.
- Ak po prerušení podávania infúzie SARCLISY symptómy rýchlo nevymiznú, ich stav sa nezlepší na stupeň ≤ 1 , pretrvávajú alebo sa zhoršia napriek vhodným liekom, vyžadujú si hospitalizáciu alebo ohrozujú život pacienta, je nevyhnutné liečbu SARCLISOU natrvalo ukončiť a podľa potreby je nutné podávať dodatočnú podpornú liečbu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie na infúzie

U 38,2 % pacientov, ktorým bola podaná SARCLISA v štúdiu ICARIA-MM a u 45,8 % pacientov liečených s Isa-Kd v štúdiu IKEMA (pozri časť 4.8), boli zaznamenané mierne alebo stredne závažné reakcie na infúziu. V štúdiu ICARIA-MM sa všetky reakcie na infúziu vyskytli počas podávania prvej infúzie SARCLISY a v 98 % prípadov odznali tieto reakcie v ten istý deň. Medzi najčastejšie symptómy reakcií na infúziu patrili dyspnoe, kašeľ, zimnica a nevoľnosť. Medzi najzávažnejšie prejavy a symptómy patrili hypertenzia, dyspnoe a bronchospazmus. V štúdiu IKEMA sa vyskytli reakcie na infúziu v deň infúzie u 99,2 % epizód. U pacientov liečených s Isa-Kd sa u 94,4 % z tých ktorí prekonalu reakciu na infúziu, vyskytla táto reakcia počas prvého cyklu liečby (pozri časť 4.8). Všetky reakcie na infúziu ustúpili. Najčastejšími symptómami reakcie na infúziu boli kašeľ, dyspnoe, upchatie nosa, vracanie a nauzea. Najčastejšie závažné príznaky a symptómy zahŕňali hypertenziu a dyspnoe (pozri časť 4.8). Po podaní SARCLISY boli tiež pozorované závažné reakcie na infúziu, vrátane závažných anafylaktických reakcií.

Aby sa znížilo riziko a závažnosť reakcií na infúziu, je potrebné pacientom pred podaním SARCLISY podať ako premedikáciu paracetamol, difenhydramín alebo ekvivalent; dexametazón sa používa aj ako premedikácia a aj na liečbu myelómu (pozri časť 4.2). Počas celého trvania podávania infúzie SARCLISY je potrebné časté monitorovanie vitálnych funkcií. Ak je to potrebné, je potrebné prerušiť podávanie infúzie SARCLISY a vykonať vhodné medicínske a podporné opatrenia (pozri časť 4.2). Ak sa po prerušení podávania infúzie SARCLISY príznaky nezlepšia na stupeň ≤ 1 , pretrvávajú alebo sa napriek vhodným liekom zhoršia, vyžadujú si hospitalizáciu, alebo ohrozujú život pacienta, je nevyhnutné liečbu SARCLISOU natrvalo ukončiť a zaviesť vhodnú liečbu.

Neutropénia

U pacientov liečených s Isa-Pd sa objavila neutropénia ako laboratórna odchýlka u 96,1 % pacientov a ako nežiaduca reakcia⁽¹⁾ u 46,7 % pacientov, neutropénia 3. – 4. stupňa bola zaznamenaná ako laboratórna odchýlka u 84,9 % pacientov a ako nežiaduca reakcia u 45,4 % pacientov. Neutropenické komplikácie boli pozorované u 30,3 % pacientov, vrátane 11,8 % febrilnej neutropénie a 25,0 % neutropenických infekcií. U pacientov liečených s Isa-Kd sa vyskytla neutropénia ako laboratórna odchýlka u 54,8 % pacientov a ako nežiaduca reakcia⁽¹⁾ u 4,5 % pacientov, neutropénia 3. – 4. stupňa bola zaznamenaná ako laboratórna odchýlka u 19,2 % pacientov (z toho 17,5 % 3. stupňa a 1,7 % 4. stupňa) a ako nežiaduca reakcia u 4,0 % pacientov. Neutropenické komplikácie boli pozorované u 2,8 % pacientov, vrátane 1,1 % febrilnej neutropénie a 1,7 % neutropenických infekcií (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených SARCLISOU boli zaznamenané prípady neutropénie 3. – 4. stupňa, nahlásené ako laboratórne abnormality (84,9 %) a neutropenické komplikácie (30,3 %) (pozri časť 4.8). Počas liečby je potrebné pravidelne monitorovať kompletný krvný obraz. Pacienti s neutropéniou sa majú monitorovať, aby bolo možné odhaliť prejavy infekcie. Neodporúča sa znižovať dávku SARCLISY. Na zmiernenie rizika neutropénie (pozri časť 4.2) je možné odložiť podanie dávky SARCLISY a využiť rastové faktory (napr. G-CSF).

(1) Hematologické laboratórne hodnoty boli zaznamenané ako nežiaduce reakcie iba vtedy, ak ich následkom bolo prerušenie liečby a/alebo úprava dávky a/alebo splnili kritérium závažnosti.

Infekcie

V súvislosti so SARCLISOU sa zaznamenal vyšší výskyt infekcií vrátane infekcií stupňa ≥ 3 , najmä pneumónie, infekcií horných dýchacích ciest a bronchitídy (pozri časť 4.8). U pacientov dostávajúcich

SARCLISU sa majú starostlivo monitorovať príznaky infekcie a má sa začať vhodná štandardná liečba.

Počas liečby sa má zväziť profylaktická liečba antibiotikami a antivirotikami (ako je profylaxia herpesu zoster) (pozri časti 4.2 a 4.8).

Ďalšie primárne malignity

V ICARIA-MM boli pri mediáne času následného sledovania 52,44 mesiacov zaznamenané ďalšie primárne malignity (SPM, second primary malignancies) u 10 pacientov (6,6 %) liečených Isa-Pd a u 3 pacientov (2 %) liečených Pd. SPM boli malígný nádor kože u 6 pacientov liečených Isa-Pd a u 3 pacientov liečených Pd, solídne nádory iné ako rakovina kože u 3 pacientov liečených Isa-Pd (jeden pacient mal aj rakovinu kože) a hematologické malignity (myelodysplastický syndróm) u 1 pacienta liečeného Isa-Pd (pozri časť 4.8). Po resekcii nových malignít pacienti pokračovali v liečbe, okrem dvoch pacientov liečených Isa-Pd. U jedného pacienta sa vyvinul metastatický melanóm a u druhého sa vyvinul myelodysplastický syndróm. V štúdiu IKEMA boli pri mediáne času následného sledovania 56,61 mesiacov hlásené SPM u 18 pacientov (10,2 %) liečených Isa-Kd a u 10 pacientov (8,2 %) liečených Kd. SPM boli nádory kože u 13 pacientov (7,3 %) liečených Isa-Kd a u 4 pacientov (3,3 %) liečených Kd, solídne tumory iné ako nádor kože u 7 pacientov (4,0 %) liečených Isa-Kd a u 6 pacientov (4,9 %) liečených Kd, a hematologické malignity (akútna myeloidná leukémia) u 1 pacienta (0,8 %) v skupine s Kd. Etiológia SPM nebola známa u 1 pacienta (0,6 %) v skupine s Isa-Kd. Dvaja pacienti (1,1 %) v skupine s Isa-Kd a jeden pacient (0,8 %) v skupine s Kd mali malígný nádor kože aj solídne tumory iné ako malígný nádor kože (pozri časť 4.8). Pacienti s malígnym nádorom kože pokračovali v liečbe po jeho resekcii. Solídne tumory iné ako malígný nádor kože, boli diagnostikované počas 3 mesiacov od začatia liečby u 3 pacientov (1,7 %) liečených Isa-Kd a u 2 pacientov (1,6 %) liečených Kd. Celkový výskyt SPM u všetkých pacientov exponovaných SARCLISA je 4,3 %. Pred liečbou a počas liečby majú lekári v súlade s usmerneniami IMWG dôkladne zhodnotiť výskyt SPM a začať indikovanú liečbu.

Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov, ktorí sa liečili isatuximabom, sa hlásili prípady syndrómu z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS). Pacienti majú byť pozorne sledovaní a majú sa prijať vhodné opatrenia.

Interferencia so sérologickými testami (nepriamy antiglobulínový test)

SARCLISA sa viaže na CD38 na červené krvinky (*red blood cells*, RBC), čo môže spôsobiť falošný pozitívny výsledok nepriameho antiglobulínového testu (nepriamy Coombsov test). Táto interferencia s nepriamym Coombsovým testom môže pretrvávajúť minimálne 6 mesiacov po podaní poslednej infúzie SARCLISY. Aby sa predišlo potenciálnym problémom s transfúziou RBC, je potrebné, aby pacientom, ktorí podstúpia liečbu SARCLISOU, boli pred zavedením prvej infúzie vykonané testy na určenie krvnej skupiny a skriningové vyšetrenia. Pred začatím liečby SARCLISOU je možné zväziť určiť fenotyp podľa lokálnej praxe. Ak sa s liečbou SARCLISOU už začalo, je potrebné informovať krvnú banku, že pacient podstupuje liečbu SARCLISOU. Pacienti majú byť informovaní o teoretickom riziku hemolýzy. Ak je potrebné podať pohotovostnú transfúziu, je možné podať krížovo nespárované ABO/RhD kompatibilné s RBC podľa bežnej praxe miestnej krvnej banky (pozri časť 4.5)..

Interferencia so stanovením kompletnej odpovede

Izatuximab je monoklonálna protilátka IgG kappa, ktorá môže byť rozpoznaná vo vzorkách elektroforézy sérových proteínov (SPE) aj vo vzorkách imunofixácie (IFE), ktoré sa používajú na klinické monitorovanie endogénneho M-proteínu (pozri časť 4.5). Táto interferencia môže u niektorých pacientov s myelómovým proteínom IgG kappa ovplyvniť presnosť stanovenia kompletnej odpovede. Interferencia bola skúmaná u dvadsiatich dvoch pacientov z Isa-Pd ramena, ktorí boli nastavení na režim podávania izatuximabu a zároveň splnili kritériá pre veľmi dobrú čiastočnú odpoveď (VGPR), pričom sa u nich vyskytla len zostatková imunofixačná pozitivita. Vzorky séra týchto pacientov boli podrobené skúške pomocou hmotnostnej spektrometrie, ktorá umožňuje oddeliť signál izatuximabu od signálu myelómu M-proteínu. V ramene Isa-Kd bolo z 27 pacientov identifikovaných ako potenciálne interferujúcich a vyšetrených hmotnostnou spektrometriou s úrovňou citlivosti imunofixačného testu (25 mg/dl) 15 pacientov s neúplnou odpoveďou (non-CR) podľa nezávislej revíznej komisie (Independent Response Committee, IRC) nepreukázalo žiaden

zistiteľný zvyškový myelóm M-proteín. Z týchto 15 pacientov malo plazmatické bunky < 5 % v kostnej dreni. Toto naznačuje, že 11 ďalších pacientov zo 179 Isa-Kd pacientov (6,1 %) mohlo mať CR ako najlepšiu odpoveď vedúcu k novej miere CR 45,8 % (pozri časť 4.5).

Starší ľudia

Údaje o populácii pacientov vo veku ≥ 85 rokov sú obmedzené (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Izatuximab neovplyvňuje farmakokinetiku pomalidomidu alebo karfilzomibu alebo naopak.

Interferencia so sérologickými testami

Nakoľko proteín CD38 sa nachádza na povrchu červených krviniek, izatuximab, protilátka proti CD38, môže zasahovať do sérologického testovania krvnej banky a vyvolať tak falošne pozitívne reakcie pri nepriamych antiglobulínových testoch (nepriame Coombsove testy), pri testoch na rozpoznávanie protilátok (pri skríningu), na paneloch na identifikáciu protilátok a v prípade krížového párovania antihumánnych globulínov (AHG) u pacientov, ktorým je podávaný izatuximab (pozri časť 4.4). Interferenciu možno zmierniť ovplyvnením reagenčných RBCs (Red Blood Cells, červených krviniek) s ditiotrietolom (DTT), čo bráni väzbe izatuximabu, alebo pomocou lokálne validovaných metód. Keďže Kellov systém krvných skupín je taktiež citlivý na ovplyvnenie s DTT, Kell negatívne jednotky musia byť dodané po vylúčení alebo identifikovaní allo-protilátok pri RBCs ovplyvnených s DTT.

Zásah do elektroforézy sérových proteínov a imunofixačných testov

Izatuximab môže byť detegovaný vo vzorkách elektroforézy sérových proteínov (SPE) aj vo vzorkách imunofixácie (IFE), ktoré sa používajú na monitorovanie ochorenia monoklonálnych imunoglobulínov (M-proteín) a môže zasahovať do presnosti klasifikácie odpovede na základe kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (*International Myelome Working Group, IMWG*) (pozri časť 4.4). U pacientov s pretrvávajúcou veľmi dobrou parciálnou odpoveďou, kde je podozrenie na zásah izatuximabu, zvážte použitie validovanej metódy IFE špecifickej pre izatuximab na rozlíšenie izatuximabu od akéhokoľvek zvyšného endogénneho M proteínu v sére pacienta na uľahčenie stanovenia kompletnej odpovede.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia

Ženy vo fertilnom veku, ktoré podstupujú liečbu izatuximabom, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby, a minimálne 5 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o používaní izatuximabu u gravidných žien. Neboli vykonané štúdie reprodukčnej toxicity u zvierat v súvislosti s používaním izatuximabu. Je známe, že imunoglobulínové monoklonálne protilátky G1 prechádzajú placentou po ukončení prvého trimestra tehotenstva. Použitie izatuximabu sa u gravidných žien neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa izatuximab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých dní po pôrode, pričom sa ich koncentrácia krátko na to zníži. Riziko, ktorému je dojčené dieťa počas tohto krátko obdobia bezprostredne po pôrode vystavené, sa však nedá vylúčiť. Pre toto osobitné obdobie sa má rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu izatuximabom má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Následne, podľa klinickej potreby, možno izatuximab použiť počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o ľuďoch ani o zvieratách, na základe ktorých by bolo možné stanoviť potenciálne účinky izatuximabu na mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

V prípade iných liečiv podávaných spolu s izatuximabom sa riadte podľa aktuálnych súhrnov charakteristických vlastností jednotlivých liekov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

SARCLISA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V štúdiu ICARIA-MM sú najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) neutropénia (46,7 %), reakcie na infúziu (38,2 %), zápal pľúc (30,9 %), infekcie horných dýchacích ciest (28,3 %), hnačka (25,7 %) a bronchitída (23,7 %). Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 61,8 % pacientov, ktorí dostávali Isa-Pd. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou je pneumónia (25,7 %) a febrilná neutropénia (6,6 %). Trvalé ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bolo zaznamenané u 7,2 % pacientov liečených s Isa-Pd. Nežiaduce reakcie s fatálnymi následkami počas liečby boli zaznamenané u 7,9 % pacientov liečených s Isa-Pd (u viac ako 1 % pacientov to boli pneumónia u 1,3 % pacientov a iné infekcie u 2,0 % pacientov).

V štúdiu IKEMA sú najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) reakcia na infúziu (45,8 %), hypertenzia (36,7 %), hnačka (36,2 %), infekcia horných dýchacích ciest (36,2 %), pneumónia (28,8 %) únava (28,2 %), dyspnoe (27,7 %), nespavosť (23,7 %), bronchitída (22,6 %) a bolesť chrbta (22,0 %). Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 59,3 % pacientov liečených Isa-Kd. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou je pneumónia (21,5 %). Trvalé prerušenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bolo zaznamenané u 8,5 % pacientov liečených s Isa-Kd. Nežiaduce reakcie s fatálnymi následkami počas liečby boli zaznamenané u 3,4 % pacientov liečených s Isa-Kd (u viac ako 1 % pacientov to boli pneumónia a kardiálne zlyhanie, obidvoje sa vyskytli u 1,1 % pacientov).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú popísané pomocou Všeobecných kritérií toxicity NCI, terminológie COSTART a MedDRA. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny zostavenej na základe frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej miery závažnosti.

Tieto nežiaduce reakcie sa hlásili v klinických skúšaníach (pozri časť 5.1) a po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s mnohopočtným myelómom, liečených izatuximabom v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom

| Trieda orgánových systémov Preferovaný termín | Nežiaduca reakcia | Frekvencia | Výskyt (%) (N = 152) | |
|--|----------------------------------|-------------|-------------------------|-----------------|
| | | | Akýkoľvek stupeň | Stupeň ≥ 3 |
| Infekcie a nákazy | Zápal pľúc ^{a, b} | Veľmi časté | 34,8 % | 27,9 % |
| | Infekcia horných dýchacích ciest | Veľmi časté | 40,2 % | 3,3 % |
| | Bronchitída | Veľmi časté | 20,9 % | 3,7 % |
| | Herpes zoster | Časté | 2,5 % | 0,4 % |
| | Rakovina kože | Časté | 4,9 % | 1,6 % |

| | | | | |
|--|------------------------------------|-------------|--------|--------|
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)^c | Solídne nádory (bez rakoviny kože) | Časté | 2,9 % | 1,6 % |
| | Hematologické malignity | Menej časté | 0,4 % | 0,4 % |
| Poruchy krvného obehu a lymfatického systému | Neutropénia | Veľmi časté | 52,5 % | 51,6 % |
| | Trombocytopénia | Veľmi časté | 12,7 % | 11,9 % |
| | Febrilná neutropénia | Časté | 7,4 % | 7,4 % |
| | Anémia | Časté | 6,1 % | 4,5 % |
| | Lymfopénia ^d | Neznáme | - | - |
| Poruchy imunitného systému | Anafylaktická reakcia | Menej časté | 0,3 % | 0,3 % |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Znížená chuť do jedla | Veľmi časté | 11,5 % | 1,2 % |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Atriálna fibrilácia | Časté | 5,7 % | 2,5 % |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Dyspnoe | Veľmi časté | 25,8 % | 5,7 % |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka | Veľmi časté | 34,0 % | 2,5 % |
| | Nevolnosť | Veľmi časté | 22,1 % | 0 % |
| | Vracanie | Veľmi časté | 14,8 % | 0,8 % |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Úbytok hmotnosti | Časté | 4,9 % | 0 % |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Reakcia na infúziu ^b | Veľmi časté | 39,3 % | 2,0 % |

^a Termín zápal pľúc zahŕňa nasledujúce pojmy: atypický zápal pľúc, bronchopulmonálna aspergilóza, zápal pľúc, zápal pľúc spôsobený baktériou *Haemophilus*, zápal pľúc spôsobený chrípkou, zápal pľúc spôsobený pneumokokmi, zápal pľúc spôsobený streptokokmi, zápal pľúc spôsobený vírusmi, zápal pľúc spôsobený baktériami, infekcia baktériou *Haemophilus*, pľúcna infekcia, zápal pľúc spôsobený hubovou infekciou a zápal pľúc spôsobený parazitom *Pneumocystis jirovecii*.

^b Pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

^c Na základe ďalších primárnych malignít hlásených v štúdiu počas obdobia liečby a počas obdobia po liečbe.

^d Na základe nežiaducich reakcií hlásených po uvedení lieku na trh

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s mnohopočetným myelómom, liečených izatuximabom v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom ^a

| Trieda orgánových systémov Preferovaný termín | Nežiaduca reakcia | Frekvencia | Výskyt (N = 177) | |
|--|-------------------|------------|---------------------|------------|
| | | | Akýkoľvek | Stupeň ≥ 3 |

| | | | stupeň | |
|--|-------------------------------------|-------------|---------------|-----------|
| Infekcie a nákazy | Pneumónia ^{b c} | Veľmi časté | 28,8 % | 20,9 |
| | Infekcia horných dýchacích ciest | Veľmi časté | 36,2 % | 3,4 % |
| | Bronchitída | Veľmi časté | 22,6 % | 2,3 % |
| | Herpes zoster | Časté | 2,3 % | 0,6 % |
| Poruchy ciev | Hypertenzia | Veľmi časté | 36,7 % | 20,3 % |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)^d | Kožný karcinóm | Časté | 7,3 % | 1,7 % |
| | Solídne tumory (okrem nádorov kože) | Časté | 4,0 % | 3,4 % |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Anémia | Časté | 5,1 % | 4,5 % |
| | Neutropénia | Časté | 4,5 % | 4,0 % |
| | Trombocytopénia | Časté | 2,8 % | 2,3 % |
| | Lymfopénia ^e | Neznáme | - | - |
| Poruchy imunitného systému | Anafylaktická reakcia ^g | Menej časté | 5 (0,3 %) | 5 (0,3 %) |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Dyspnoe | Veľmi časté | 27,7 % | 5,1 % |
| | Kašeľ | Veľmi časté | 19,8 % | 0 % |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka | Veľmi časté | 36,2 % | 2,8 % |
| | Vracanie | Veľmi časté | 15,3 % | 1,1 % |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava | Veľmi časté | 28,2 % | 3,4 % |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Reakcia na infúziu ^d | Veľmi časté | 45,8 % | 0,6 % |

^a Koniec zberu údajov 07. februára 2020. Medián času následného sledovania=20,73 mesiacov

^b Termín zápal pľúc zahŕňa nasledujúce pojmy: atypický zápal pľúc, zápal pľúc spôsobený parazitom *Pneumocystis jirovecii*, zápal pľúc, zápal pľúc spôsobený chrípkou, zápal pľúc spôsobený legionellou, zápal pľúc spôsobený streptokokmi, zápal pľúc spôsobený vírusmi a pulmonárna sepsa.

^c Pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

^d Koniec zberu údajov 07. februára 2023. Medián času následného sledovania=56,61 mesiacov. Na základe ďalších primárnych malignít hlásených v štúdiu počas obdobia liečby a v období po liečbe.

^eNa základe nežiaducich reakcií hlásených po uvedení lieku na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie na infúzie

Počas klinického skúšania ICARIA-MM boli reakcie na infúzie zaznamenané u 58 pacientov (38,2 %) liečených SARCLISOU. V prípade všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytli reakcie na infúzie, sa tieto reakcie vyskytli počas podávania prvej infúzie SARCLISY, u 3 pacientov (2,0 %) sa vyskytli reakcie na infúziu aj počas podávania druhej infúzie a u 2 pacientov (1,3 %) aj počas podávania 4.

infúzie. U 3,9 % pacientov sa vyskytli reakcie na infúziu 1. stupňa, u 31,6 % reakcie 2. stupňa, u 1,3 % reakcie 3. stupňa a u 1,3 % pacientov sa vyskytli reakcie 4. stupňa. Všetky reakcie na infúziu boli reverzibilné a u 98 % pacientov vymizli v deň podania infúzie. Medzi prejavy a symptómy minimálne 3. alebo 4. stupňa reakcií na infúziu patrili dyspnoe, hypertenzia a bronchospazmus.

Miera prerušenia podávania infúzie z dôvodu reakcií na infúziu dosiahla úroveň 28,9 %. Priemerná dĺžka podávania infúzie pred jej prerušením bola 55 minút.

Prerušenie liečby z dôvodu reakcie na infúziu bolo zaznamenané u 2,6 % pacientov v skupine s Isa-Pd. V štúdiu IKEMA boli zaznamenané reakcie na infúziu u 81 pacientov (45,8 %) liečených s Isa-Kd. U 13,6 % pacientov liečených s Isa-Kd boli zaznamenané reakcie na infúziu 1. stupňa, u 31,6 % reakcie 2. stupňa a u 0,6 % reakcie 3. stupňa. Všetky reakcie na infúziu boli reverzibilné a vymizli v ten istý deň u 73,8 % epizód u Isa-Kd pacientov a za viac ako 2 dni u 2,5 % epizód u Isa-Kd pacientov. Príznaky a symptómy reakcií na infúziu 3. stupňa zahŕňali dyspnoe a hypertenziu. K prerušeniu infúzie izatuximabu z dôvodu reakcie na infúziu došlo u 29,9 % pacientov. Priemerná doba prerušenia infúzie izatuximabu bola 63 minút. Kvôli reakciám na infúziu bola prerušená liečba izatuximabom u 0,6 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Infekcie

Počas klinického skúšania ICARIA-MM bola miera výskytu infekcií minimálne 3. stupňa 42,8 %.

Najčastejšie zaznamenanou závažnou infekciou bol zápal pľúc, pričom infekcia 3. stupňa sa vyskytla u 21,7 % pacientov v skupine s Isa-Pd, v porovnaní so 16,1 % pacientov v skupine s Pd. Infekcia 4. stupňa sa vyskytla u 3,3 % pacientov v skupine s Isa-Pd, v porovnaní s 2,7 % v skupine s Pd.

Predčasné ukončenie liečby z dôvodu infekcie bolo zaznamenané u 2,6 % pacientov v skupine s Isa-Pd, v porovnaní s 5,4 % v skupine s Pd. Fatálne infekcie boli zaznamenané u 3,3 % pacientov v skupine s Isa-Pd a u 4,0 % v skupine s Pd. Výskyt infekcií 3. alebo vyššieho stupňa v štúdiu IKEMA bol 38,4 %. Pneumónia bola najčastejšie zaznamenanou závažnou infekciou so stupňom 3 a hlásenou u 15,8 % pacientov v skupine Isa-Kd v porovnaní s 10,7 % v skupine s Kd. Kvôli infekcii sa prerušila liečba u 2,8 % pacientov v skupine Isa-Kd v porovnaní so 4,9 % v skupine s Kd. Fatálne infekcie boli zaznamenané u 2,3 % pacientov v Isa-Kd skupine a u 0,8 % v Kd skupine (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaniach s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom sa hlásil výskyt herpesu zoster u 2,0 % pacientov. V štúdiu ICARIA-MM bol výskyt herpes zoster 4,6 % v skupine Isa-Pd v porovnaní s 0,7 % v skupine Pd a v štúdiu IKEMA bol výskyt 2,3 % v skupine Isa-Kd v porovnaní s 1,6 % v skupine Kd.

Srdcové zlyhanie

V štúdiu IKEMA bolo hlásené srdcové zlyhanie (vrátane srdcového zlyhania, kongestívneho srdcového zlyhania, akútneho srdcového zlyhania, chronického srdcového zlyhania, zlyhania ľavej srdcovej komory a pľúcneho edému) u 7,3 % pacientov v skupine s Isa-Kd (4,0 % stupeň ≥ 3) a u 6,6 % pacientov v skupine s Kd (4,1 % stupeň ≥ 3). Závažné srdcové zlyhanie bolo pozorované u 4,0 % pacientov v skupine s Isa-Kd a u 3,3 % pacientov v skupine s Kd. Srdcové zlyhanie s fatálnym následkom počas liečby bolo pozorované u 1,1 % pacientov v skupine s Isa-Kd a nebolo hlásené v skupine s Kd (pozri aktuálnu písomnú informáciu karfilzomibu).

Hematologické laboratórne hodnoty

Tabuľka 5: Hematologické laboratórne anomálie u pacientov, ktorým bol podávaný izatuximab v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom, v porovnaní s podávaním pomalidomidu a dexametazónu (ICARIA-MM)

| Laboratórna hodnota | SARCLISA + pomalidomid + dexametazón n (%) (N = 152) | | | pomalidomid + dexametazón n (%) (N = 147) | | |
|---------------------|--|-----------|----------|---|-----------|----------|
| | Všetky stupne | Stupeň 3 | Stupeň 4 | Všetky stupne | Stupeň 3 | Stupeň 4 |
| Anémia | 151 (99,3) | 48 (31,6) | 0 | 145 (98,6) | 41 (27,9) | 0 |

| Laboratórna hodnota | SARCLISA + pomalidomid + dexametazón n (%) (N = 152) | | | pomalidomid + dexametazón n (%) (N = 147) | | |
|---------------------|--|-----------|-----------|---|-----------|-----------|
| | Všetky stupne | Stupeň 3 | Stupeň 4 | Všetky stupne | Stupeň 3 | Stupeň 4 |
| Neutropénia | 146 (96,1) | 37 (24,3) | 92 (60,5) | 137 (93,2) | 57 (38,8) | 46 (31,3) |
| Lymfopénia | 140 (92,1) | 64 (42,1) | 19 (12,5) | 137 (93,2) | 52 (35,4) | 12 (8,2) |
| Trombocytopenia | 127 (83,6) | 22 (14,5) | 25 (16,4) | 118 (80,3) | 14 (9,5) | 22 (15,0) |

Spoločným menovateľom použitým na výpočet percentuálneho zastúpenia je počet pacientov, u ktorých bol počas zohľadneného pozorovacieho obdobia vyhodnotený aspoň 1 laboratórny test.

Tabuľka 6: Hematologické laboratórne anomálie u pacientov, ktorým bol podávaný izatuximab v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom, v porovnaní s podávaním karfilzomibu a dexametazónu (IKEMA)

| Laboratórna hodnota | SARCLISA + karfilzomib + dexametazón (N=177) | | | karfilzomib + dexametazón (N=122) | | |
|---------------------|---|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------|-----------|
| | Všetky stupne | 3. stupeň | 4. stupeň | Všetky stupne | 3. stupeň | 4. stupeň |
| Anémia | 99,4 % | 22,0 % | 0 % | 99,2 % | 19,7 % | 0 % |
| Neutropénia | 54,8 % | 17,5 % | 1,7 % | 43,4 % | 6,6 % | 0,8 % |
| Lymfopénia | 94,4 % | 52,0 % | 16,9 % | 95,1 % | 43,4 % | 13,9 % |
| Thrombocytopenia | 94,4 % | 18,6 % | 11,3 % | 87,7 % | 15,6 % | 8,2 % |

Spoločným menovateľom použitým na výpočet percentuálneho zastúpenia je počet pacientov, u ktorých bol počas zohľadneného pozorovacieho obdobia vyhodnotený aspoň 1 laboratórny test.

Imunogenicita

Naprieč 9 klinickými štúdiami zameranými na podávanie izatuximabu, ako samostatného liečiva aj v kombinácii s inými liečivami, pacientom s mnohopočetným myelómom (MM), vrátane klinického skúšania ICARIA-MM a IKEMA (N = 1018), bol výskyt protilátok proti liečivu (ADA) súvisiaci s liečbou 1,9 %. Vplyv ADA na farmakokinetiku, bezpečnosť ani účinnosť izatuximabu nebol zaznamenaný.

Pediatrická populácia

V štúdií fázy 2 s jednou skupinou vykonanej so 67 pediatrickými pacientmi s relapsujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou alebo akútnou myeloidnou leukémiou, ktorých bolo všetkých možné hodnotiť z hľadiska bezpečnosti, sa u 79,1 % pacientov hlásili TEAE stupňa ≥ 3 . Medzi najčastejšie TEAE stupňa ≥ 3 , ktoré sa vyskytli u > 10 % pacientov, patrili febrilná neutropénia (41,8 %), septický šok (11,9 %) a stomatitída (10,4 %). V tejto pediatrickej populácii pridanie SARCLISY k štandardným chemoterapiám nezmenilo očakávaný bezpečnostný profil pozorovaný pri štandardných chemoterapiách a bol zhodný s bezpečnostným profilom izatuximabu u dospelých s mnohopočetným myelómom v štúdiách ICARIA a IKEMA (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a symptómy

Počas klinických skúšaní sa nevyskytli žiadne prípady predávkovania izatuximabom. Počas klinických štúdií boli podávané intravenózne dávky s obsahom najviac 20 mg/kg izatuximabu.

Liečba

V prípade predávkovania SARCLISOU neexistuje špeciálna protilátka. Pri predávkovaní je potrebné monitorovať pacienta kvôli prejavom alebo symptómom nežiaducich reakcií a okamžite prijať všetky vhodné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakologické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FC02 izatuximab.

Mechanizmus účinku

Izatuximab je monoklonálna protilátka odvodená od IgG1, ktorá sa viaže k špecifickému mimobunkovému epitopu receptoru CD38. CD38 je transmembránový glykoproteín, ktorý je jasne definovaný na bunkách mnohopočetných myelómov.

In vitro, izatuximab pôsobí na základe IgG mechanizmu závislom od Fc vrátane: cytotoxicity sprostredkovanej bunkami závislej od protilátok (antibody dependent cell mediated, ADCC), bunkovej fagocytózy závislej od protilátok (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) a cytotoxicity závislej od doplnkov (complement dependent cytotoxicity, CDC). Izatuximab dokáže tiež usmrtiť nádorové bunky pomocou indukcie apoptózy prostredníctvom mechanizmu nezávislého na Fc.

In vitro izatuximab blokuje enzymatickú aktivitu CD38, čo katalyzuje syntézu a hydrolýzu cyklickej ADP-ribózy (cADPR), činidla, ktoré mobilizuje vápnik. Izatuximab inhibuje produkciu cADPR z mimobunkových NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) v bunkách mnohopočetného myelómu.

In vitro môže izatuximab aktivovať bunky NK v prípade chýbajúceho pozitívneho cieľa nádorových buniek CD38.

In vivo pokles absolútneho počtu celkových CD16+ a CD56+ buniek NK, CD19+ B-bunky, CD4+ T-bunky a T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) bol zaznamenaný v periférnej krvi pacientov, ktorí boli liečení izatuximabom v monoterapii.

U pacientov s mnohopočetným myelómom vyvolala monoterapia SARCLISOU klonálnu expanziu repertoáru receptoru T-bunky, ktorá preukazuje adaptívnu imunitnú odpoveď.

In vitro kombinácia izatuximabu a pomalidomidu v porovnaní len so samotným izatuximabom zlepšuje rozpad bunky CD38, v dôsledku čoho sú pomocou efektorových buniek (ADCC) a priameho usmrtenia nádorových buniek bunky mnohopočetného myelómu vytlačované. *In vivo* pokusy za použitia modelu štepu z cudzieho tkaniva ľudského mnohopočetného myelómu preukázali, že kombinácia izatuximabu a pomalidomidu prispieva k lepšej protinádorovej aktivite, v porovnaní s aktivitou izatuximabu podaného samostatne alebo pomalidomidu podaného samostatne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ICARIA-MM (EFC14335)

Účinnosť a bezpečnosť SARCLISY v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom boli vyhodnotené na základe ICARIA-MM (EFC14335), multicentrickej medzinárodnej, randomizovanej, otvorenej, dvojramennej štúdie fázy III u pacientov s relapsujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom. Pacienti absolvovali aspoň dve predchádzajúce liečby, vrátane podávania lenalidomidu a inhibítora proteáz (PI), a došlo u nich počas poslednej liečby alebo do 60 dní po jej ukončení k progresii ochorenia. Pacienti so základným refraktérnym ochorením boli vylúčení.

Celkovo bolo randomizovaných 307 pacientov v pomere 1:1 na liečbu buď SARCLISOU v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (Isa-Pd, 154 pacientov) alebo pomalidomidom

a dexametazónu (Pd, 153 pacientov). V oboch skupinách boli lieky podávané v 28-dňových cykloch, až kým nedošlo k progresii ochorenia alebo k nežiaducej toxicite. SARCLISA 10 mg/kg bola podávaná vo forme intravenózneho infúzie týždenne počas prvého cyklu a následne každé dva týždne. Jedenkrát denne sa podávala dávka 4 mg pomalidomidu v rozmedzí od 1. do 21. dňa každého 28-dňového cyklu. Dexametazón 40 mg (20 mg u pacientov vo veku ≥ 75 rokov) (perorálne/intravenózne) sa podávala v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu.

Celkovo bola východisková demografická charakteristika a východisková charakteristika ochorení v oboch skupinách podobná, vyskytli sa len mierne asymetrie. Priemerný vek pacientov bol 67 rokov (v rozmedzí od 36 – 86 rokov), 19,9 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. ECOG PS bol 0 u 35,7 % pacientov v ramene s izatuximabom a u 45,1 % v porovnávacom ramene, 1 u 53,9 % v ramene s izatuximabom a u 44,4 % v porovnávackej skupine a 2 u 10,4 % v ramene s izatuximabom a 10,5 % v porovnávacom ramene, 10,4 % pacientov v ramene s izatuximabom v porovnaní s 10,5 % pacientov v porovnávacom ramene, ktorí sa zapojili do klinického skúšania, sa v minulosti liečili na COPD alebo astmu a 38,6 % pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m²) bolo zaradených do skupiny užívajúcej izatuximab, v porovnaní s 33,3 % pacientov, ktorí boli zaradení do porovnávackej skupiny. Na základe medzinárodného systému na určovanie štádia ochorenia (International Staging System, ISS) na začiatku klinického skúšania bolo štádium I stanovené u 37,5 % (41,6 % v ramene s izatuximabom a 33,3 % v porovnávacom ramene), štádium II u 35,5 % (34,4 % v ramene s izatuximabom a 36,6 % v porovnávacom ramene) a štádium III u 25,1 % (22,1 % v ramene s izatuximabom a 28,1 % v porovnávacom ramene) pacientov. Celkovo u 19,5 % pacientov (15,6 % v ramene s izatuximabom a 23,5 % v porovnávacom ramene) bolo na začiatku klinického skúšania vysoké riziko chromozomálnych anomálií; del (17 p) sa vyskytovalo u 12,1 % (9,1 % v ramene s izatuximabom a 15,0 % v porovnávacom ramene), t (4; 14) sa vyskytovalo u 8,5 % (7,8 % v ramene s izatuximabom a 9,2 % v porovnávacom ramene) a t (14; 16) sa vyskytovalo u 1,6 % (0,6 % v ramene užívajúcom izatuximab a 2,6 % v porovnávacom ramene) pacientov.

Priemerný počet absolvovaných línií liečby bol 3 (v rozmedzí od 2 – 11). Všetkým pacientom boli v minulosti podávané inhibítory proteazómu, lenalidomid a 56,4 % pacientov v minulosti podstúpilo transplantáciu kmeňových buniek. Väčšina pacientov (92,5 %) bola refraktérna voči lenalidomidu, 75,9 % voči inhibítory proteazómu a 72,6 % bolo refraktérnych aj voči imunomodulačnému inhibítory aj voči inhibítory proteazómu a 59 % pacientov bolo refraktérnych voči lenalidomidu v poslednej línii liečby.

Medián trvania liečby bola 41,0 týždňov v skupine s Isa-Pd, v porovnaní s 24,0 týždňami v Pd skupine.

Primárnym cieľom účinnosti klinického skúšania ICARIA-MM bolo prežitie bez progresie (PFS). Zlepšenie PFS preukazovalo 40,4 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia pacientov, ktorí dodržiavali režim podávania Isa-Pd.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 7 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú znázornené na obrázkoch 1 a 2:

Tabuľka 7: Účinnosť SARCLISY v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom, v porovnaní s pomalidomidom a dexametazónom, pri liečbe mnohopočetného myelómu (analýza zámeru liečiť (intent to treat))

| Záver | SARCLISA + pomalidomid + dexametazón N = 154 | Pomalidomid + dexametazón N = 153 |
|--|---|--------------------------------------|
| Prežívanie bez progresie^{a,b} | | |
| Priemerná dĺžka (v mesiacoch) [95 % CI] | 11,53 [8,936 – 13,897] | 6,47 [4,468 – 8,279] |
| Miera rizika ^c [95 % CI] | 0,596 [0,436 – 0,814] | |
| hodnota-p (stratifikovaný log-rank test) ^c | 0,0010 | |
| Celková miera odpovede^d Počet pacientov, u ktorých sa vyskytla odpoveď (sCR + CR + VGPR + PR) n (%) [95 % CI] ^e | 93 (60,4) [0,5220 – 0,6817] | 54 (35,3) [0,2775 – 0,4342] |
| Miera pravdepodobnosti vs. komparátor [95 % presný CI] | 2,795 [1,715 – 4,562] | |
| hodnota-p (stratifikovaný Cochranov-Mantelov-Haenszelov test) ^c | < 0,0001 | |
| Striktne úplná odpoveď (sCR) + úplná odpoveď (CR) n (%) | 7 (4,5) | 3 (2,0) |
| Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) n (%) | 42 (27,3) | 10 (6,5) |
| Čiastočná odpoveď (PR) n (%) | 44 (28,6) | 41 (26,8) |
| VGPR alebo lepšia n (%) [95 % CI] ^e | 49 (31,8) [0,2455 – 0,3980] | 13 (8,5) [0,0460 – 0,1409] |
| Miera pravdepodobnosti vs. komparátor [95 % presný CI] | 5,026 [2,514 – 10,586] | |
| hodnota-p (stratifikovaný Cochranov-Mantelov-Haenszelov test) ^c | < 0,0001 | |
| Trvanie odpovede^{f,*} Medián v mesiacoch [95% CI] ^g | 13,27 [10,612-NR] | 11,07 [8,542-NR] |

^a Výsledky PFS posudzovala na základe centrálnych laboratórnych údajov o M-proteíne a revízií centrálnych rádiologických zobrazení nezávislá komisia pre odpoveď (Independent Response Committee, IRC) pomocou kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (International Myeloma Working Group, IMWG).

^b Pacienti s prežitím alebo bez progresie ochorenia pred ukončením analýzy alebo pred dátumom iniciácie ďalšej anti-myelómovej liečby boli kontrovaní k dátumu posledného platného posúdenia ochorenia nepreukazujúceho progresiu ochorenia pred začatím ďalšej anti-myelómovej liečby (ak nejaká bola) alebo pred dátumom ukončenia, podľa toho, čo nastane skôr.

^c Rozdelenie podľa veku (< 75 rokov versus ≥ 75 rokov) a počtu predchádzajúcich absolvovaných línií liečby (2 alebo 3 versus > 3) podľa IRT.

^d sCR, CR, VGPR a PR vyhodnotila IRC na základe kritérií pre odpoveď IMWG.

^e Odhad na základe Clopper-Pearsonovej metódy.

^f Trvanie odpovede bolo stanovené pre pacientov, ktorí dosiahli odpoveď \geq PR (93 pacienti v ramene s izatuximabom a 54 pacientov porovnávacom ramene). Kaplanove-Meierove odhady trvania odpovede.

^g CI pre Kaplanove-Meierove odhady sa počíta pomocou transformácie log-log funkcie prežitia a Brookmeyerových a Crowleyho metód.

* Dátum ukončenia bol 11. október 2018. Priemerné trvanie následného kontrolného obdobia = 11,60 mesiacov.

HR < 1 v prospech skupiny s režimom Isa-Pd.

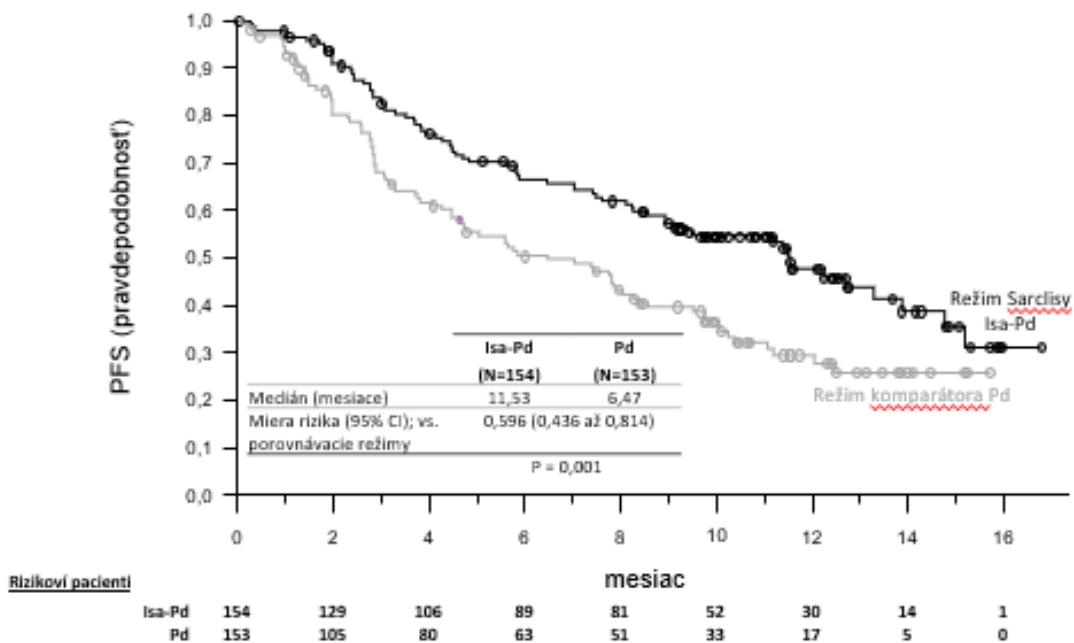
NR: nedosiahnutý

V prípade pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (centrálne laboratórne posúdenie) dosahovalo priemerné PFS 7,49 (95 % CI: 2,628 až NC) v skupine s Isa-Pd a 3,745 (95 % CI: 2,793 až 7,885) v skupine s Pd (HR = 0,655; 95 % CI: 0,334 až 1,283). Zlepšenie PFS bolo v skupine s režimom Isa-Pd zaznamenané aj u pacientov vo veku \geq 75 rokov (HR = 0,479; 95 % CI: 0,242 až 0,946) v štádiu III podľa ISS na začiatku klinického skúšania (HR = 0,635; 95 % CI: 0,363 až 1,110) so základným klírensom kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95 % CI: 0,297 až 0,847) s > 3 predchádzajúcimi líniami liečby (HR = 0,590; 95 % CI: 0,356 až 0,977) v prípade pacientov refraktérnych voči predchádzajúcej liečbe lenalidomidom (HR = 0,593; 95 % CI: 0,431 až 0,816) alebo inhibítorom proteáz (HR = 0,578; 95 % CI: 0,405 až 0,824) a v prípade pacientov refraktérnych voči lenalidomidu podávanému počas poslednej línie liečby pred začiatkom klinického skúšania (HR = 0,601; 95 % CI: 0,436 až 0,828).

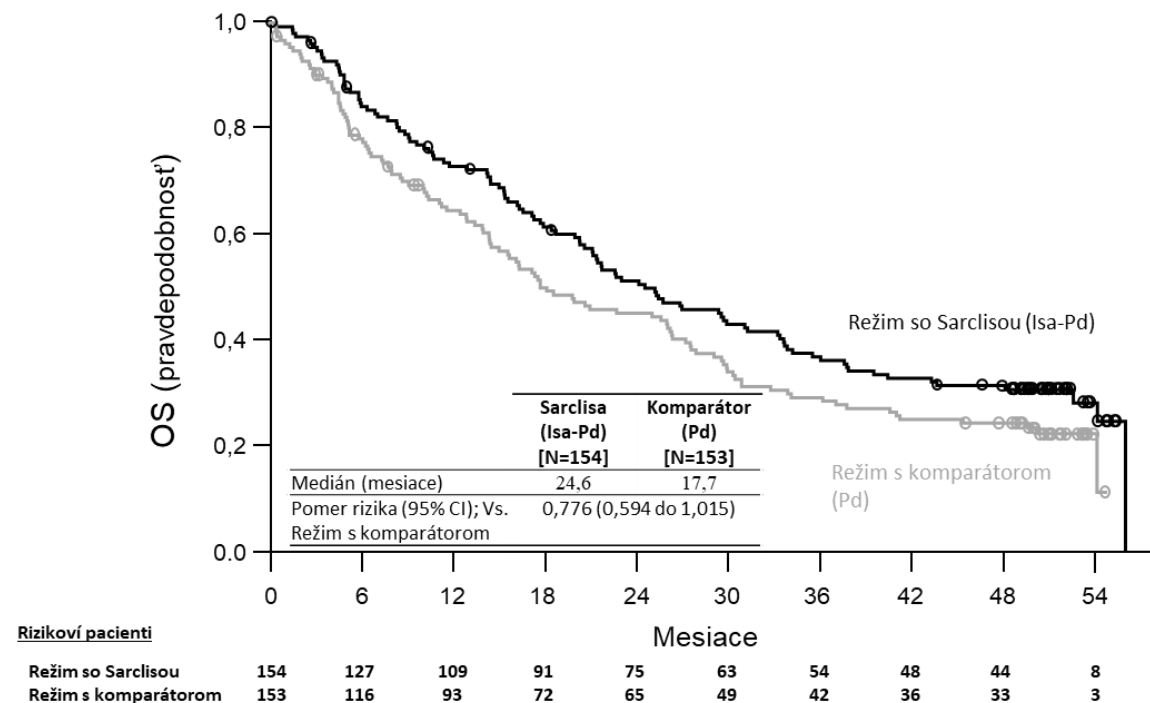
Nie sú dostupné dostatočné údaje pre posúdenie účinnosti Isa-Pd režimu u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení daratumumabom (1 pacient v ramene s izatuximabom a žiaden pacient v porovnávacom ramene).

Medián času do prvej odpovede u pacientov, u ktorých sa odpoveď vyskytla, bol 35 dní v Isa-Pd skupine v porovnaní s 58 dňami v Pd skupine. Finálny medián celkového prežívania bol 24,57 mesiacov v Isa-Pd skupine a 17,71 mesiacov v Pd skupine pri mediáne času následného sledovania 52,44 mesiacov.. (HR = 0,776; 95 % CI: 0,594 – 1,015).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky PFS – Populácia ITT – ICARIA-MM (posúdila IRC)



Obrázok 2 – Kaplanove-Meierove krivky OS – Populácia ITT – ICARIA-MM



Dátum ukončenia = 07. februára 2023

V štúdiu ICARIA-MM (EFC14335) bol použitý objem infúzie izatuximabu podľa hmotnosti. Metóda s pevne stanoveným objemom, ako je popísaná v časti 4.2, bola hodnotená v štúdiu TCD14079 časť B a farmakokinetické simulácie potvrdili minimálne rozdiely medzi farmakokinetikou po aplikácii objemu injekcie podľa hmotnosti pacienta a pevného objemu 250 ml (pozri časť 5.2). V štúdiu

TCD14079 časť B neboli žiadne nové bezpečnostné signály alebo rozdiely v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Účinnosť a bezpečnosť SARCLISY v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom bola hodnotená v štúdiu IKEMA (EFC15246), multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej, otvorenej, 2-ramennej štúdiu fázy III u pacientov s relapsujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom. Pacienti dostali jednu až tri predchádzajúce liečby. Pacienti s primárnym refraktérnym ochorením, ktorí boli v minulosti liečení karfilzomibom, alebo ktorí v minulosti na liečbu anit-CD38 monoklonálnymi protilátkami nereagovali, boli vylúčení.

Celkovo bolo randomizovaných 302 pacientov v pomere 3:2 a dostávali buď SARCLISU v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom (Isa-Kd, 179 pacientov) alebo karfilzomib a dexametazón (Kd, 123 pacientov). Liečba bola podávaná v oboch skupinách v 28-dňových cykloch až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. SARCLISA 10 mg/kg bola podávaná ako i.v. infúzia týždenne v prvom cykle a následne každé dva týždne. Karfilzomib 20 mg/m² vo forme i.v. infúzie bol podaný v 1. deň a 2. deň; karfilzomib 56 mg/m² na 8., 9., 15. a 16. deň cyklu; a karfilzomib 56 mg/m² v 1., 2., 8., 9., 15. a 16. deň nasledujúcich cyklov v každom 28-dňovom cykle. Dexametazón 20 mg (i.v. v dňoch kedy sa podávala infúzia izatuximabu a/alebo karfilzomibu a perorálne v ostatné dni) bol podaný v 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň v každom 28-dňovom cykle.

Celkovo boli demografické údaje a charakteristiky choroby na začiatku liečby medzi dvomi liečebnými skupinami podobné. Medián veku pacienta bol 64 rokov (v rozsahu od 33 do 90), 8,9 % pacientov malo ≥ 75 rokov. ECOG PS bolo 0 u 53,1 % pacientov v skupine s Isa-Kd a 59,3 % v skupine s Kd, 1 u 40,8 % v skupine s Isa-Kd a 36,6 % v skupine s Kd, 2 u 5,6 % v skupine s Isa-Kd a 4,1 % v skupine s Kd a 3 u 0,6 % v skupine s Isa-Kd a 0 % v skupine s Kd. Pomer pacientov s poškodením funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) bol 24,0 % v skupine s Isa-Kd oproti 14,6 % v skupine s Kd. Podľa medzinárodného systému na určovanie štádia ochorenia (ISS) malo 53,0 % pacientov pri zaradení do štúdie štádium I, 31,1 % pacientov malo štádium II a 15,2 % pacientov malo štádium III. Podľa R-ISS (Revised-ISS) malo 25,8 % pacientov pri zaradení do štúdie štádium I, 59,6 % pacientov malo štádium II a 7,9 % pacientov malo štádium III. Celkovo malo 24,2 % pacientov vysoké riziko chromozomálnych odchýlok pri zaradení do štúdie, del(17p), t(4;14), t(14;16) bolo prítomné u 11,3 %, 13,9 % a 2,0 % pacientov, v uvedenom poradí. Okrem toho u 42,1 % pacientov bol prírastok (1q21).

Medián počtu predchádzajúcich línií liečby bol 2 (v rozsahu od 1 do 4) s 44,4 % pacientov, ktorí absolvovali 1 predchádzajúcu líniu liečby. Celkovo 89,7 % pacientov dostávalo ako predchádzajúcu liečbu inhibítory proteazómu, 78,1 % imunomodulátory (vrátane 43,4 %, ktorí dostávali lenalidomid) a 61,3 % absolvovalo transplantáciu kmeňových buniek. Celkovo 33,1 % pacientov nereagovalo počas predchádzajúcej liečby na inhibítory proteazómu, 45,0 % nereagovalo na imunomodulátory (vrátane 32,8 % nereagujúcich na lenalidomid) a 20,5 % nereagovalo ani na inhibítory proteazómu, ani na imunomodulátory.

Medián trvania liečby bol 80,0 týždňov v skupine s Isa-Kd, v porovnaní so 61,4 týždňami v skupine s Kd.

Prežívanie bez progresie ochorenia (*Progression-free survival*, PFS) bolo primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie IKEMA. S mediánom dĺžky následného sledovania 20,73 mesiacov preukázala primárna analýza PFS štatisticky významné zlepšenie PFS predstavujúce 46,9 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených Isa-Kd v porovnaní s pacientmi liečenými Kd.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8 a Kaplan-Maierove krivky pre PFS a OS sú uvedené na obrázkoch 3 a 4:

Tabuľka 8: Účinnosť SARCLISY v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom, v porovnaní s karfilzomibom a dexametazónom, pri liečbe mnohopočetného myelómu (analýza zámeru liečiť (intent to treat))

| Záver | SARCLISA + karfilzomib + dexametazón N = 179 | karfilzomib + dexametazón N = 123 |
|--|---|--------------------------------------|
| Prežívanie bez progresie^a Priemerná dĺžka (v mesiacoch) [95 % CI] Miera rizika ^b [99 % CI] Hodnota-p (stratifikovaný log-rank test) ^b | NR [NR-NR] | 19,15 [15,77-NR] |
| | 0,531 [0,318-0,889] 0,0013 | |
| Celková miera odpovede^c Počet pacientov, u ktorých sa vyskytla odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % CI] ^d Hodnota-p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^b | 86,6 % [0,8071-0,9122] | 82,9 % [0,7509-0,8911] |
| | 0,3859 | |
| Úplná odpoveď (CR) | 39,7 % | 27,6 % |
| Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) | 33,0 % | 28,5 % |
| Čiastočná odpoveď (PR) | 14,0 % | 26,8 % |
| VGPR alebo lepšia (sCR+CR+VGPR) [95 % CI] ^d Hodnota-p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^{b e} | 72,6 % [0,6547-0,7901] | 56,1 % [0,4687-0,6503] |
| | 0,0021 | |
| CR^f [95 % CI] ^d | 39,7 % [0,3244-0,4723] | 27,6 % [0,1996 až 0,3643] |
| Negatívna miera minimálnej reziduálnej choroby^g [95 % CI] ^d Hodnota-p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^{b e} | 29,6 % [0,2303-0,3688] | 13,0 % [0,0762-0,2026] |
| | 0,0008 | |
| Trvanie odpovede^h *(PR alebo lepšia) Priemerná dĺžka v mesiacoch [95 % CI] ⁱ Miera rizika ^b [95 % CI] | NR [NR-NR] | NR [14,752-NR] |
| | 0,425 [0,269-0,672] | |

^a Výsledky PFS posudzovala na základe centrálnych laboratórnych údajov o M-proteíne a revízií centrálnych rádiologických zobrazení nezávislá komisia pre odpoveď (Independent Response Committee, IRC) pomocou kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (International Myeloma Working Group, IMWG).

^b Rozdelenie podľa počtu predchádzajúcich absolvovaných línií liečby (1 oproti >1) a R-ISS (I alebo II verus III verus neklasifikované) podľa IRT.

^c sCR, CR, VGPR, a PR vyhodnotila IRC na základe kritérií pre odpoveď IMWG.

^d Odhad na základe Clopper-Pearsonovej metódy.

^e Nominálna hodnota-p.

^f CR sa má testovať finálnou analýzou.

^g Na základe úrovne citlivosti 10⁻⁵ NGS v ITT populácii.

^h Podľa počtu pacientov, u ktorých sa vyskytla odpoveď v ITT populácii. Kaplanove-Meierove odhady trvania odpovede.

ⁱ CI pre Kaplanove-Meierove odhady sa počíta pomocou transformácie log-log funkcie prežitia a Brookmeyerových a Crowleyho metód.

* Dátum ukončenia bol 7. február 2020. Priemerné trvanie následného kontrolného obdobia = 20,73 mesiacov. HR<1 v prospech skupiny s režimom Isa-Kd.

NR: nedosiahnutý.

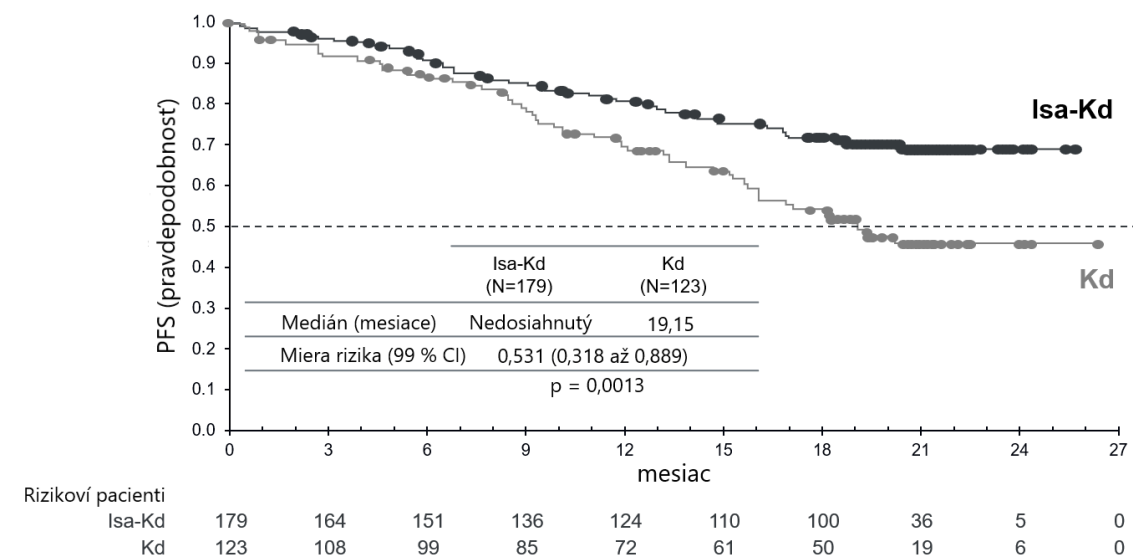
Zlepšenie PFS sa v skupine Isa-Kd pozorovalo u pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (centrálne laboratórne posúdenie, HR = 0,724; 95 % CI: 0,361 až 1,451), s prírastkom (1q21) chromozomálnej abnormality (HR = 0,569; 95 % CI: 0,330 až 0,981), vo veku \geq 65 rokov (HR = 0,429; 95 % CI: 0,248 až 0,742), s východiskovým eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95 % CI: 0,113 až 0,660), s >1 predchádzajúcou líniou liečby (HR = 0,479; 95 % CI: 0,294 až 0,778), v štádiu III podľa ISS na začiatku klinického skúšania (HR = 0,650; 95 % CI: 0,295 až 1,434) a u pacientov refraktérnych na predchádzajúcu liečbu s lenalidomidom (HR = 0,598; 95% CI: 0,339 až 1,055).

V nekontrolovanej analýze senzitivity pre ďalšiu anti-myelómovú liečbu nebola v skupine Isa-Kd dosiahnutá (NR) priemerná dĺžka PFS oproti dosiahnutým 19 mesiacom (95 % CI: 15,38 až NR) v skupine Kd (HR = 0,572; 99 % CI: 0,354 až 0,925, p=0,0025).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyvodenie záveru o účinnosti Isa-Kd u pacientov predtým liečených daratumumabom (1 pacient v skupine s izatuximabom a žiaden pacient v skupine s komparátorom).

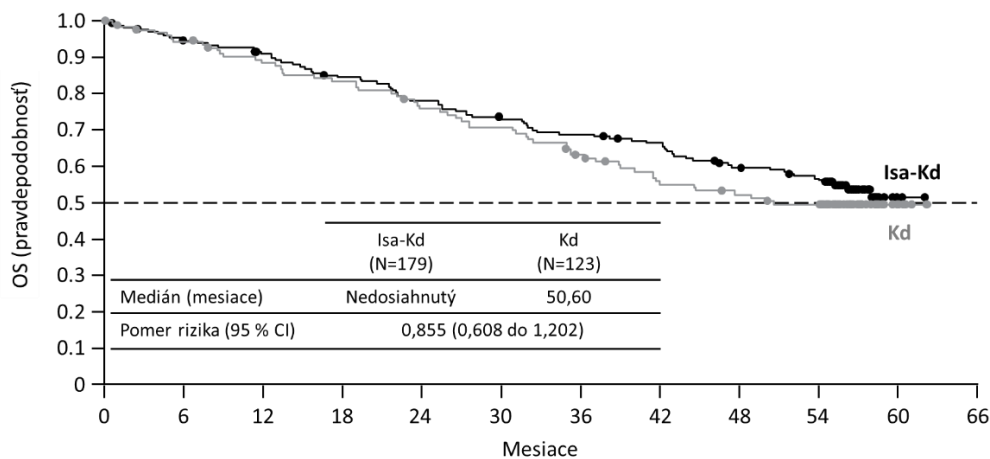
Medián času do prvej odpovede bol 1,08 mesiaca v skupine Isa-Kd a 1,12 mesiaca v skupine Kd. Medián času do nasledujúcej liečby myelómu bol 43,99 mesiacov v skupine s Isa-Kd a 25,00 mesiacov v skupine s Kd (HR=0,583; 95 % CI:0,429 do 0,792).

Obrázok 3 – Kaplanove-Meierove krivky PFS – ITT populácia – IKEMA (posudok IRC)



Dátum ukončenia = 07. február 2020.

Obrázok 4 – Kaplanove-Meierove krivky OS – ITT populácia – IKEMA



Rizikovní pacienti

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Isa-Kd | 179 | 166 | 157 | 145 | 134 | 124 | 117 | 111 | 97 | 90 | 6 | 0 |
| Kd | 123 | 114 | 106 | 100 | 89 | 83 | 72 | 61 | 56 | 52 | 6 | 0 |

Dátum ukončenia = 07. februára 2023

U pacientov s východiskovým eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² bola pozorovaná úplná renálna odpoveď (≥ 60 ml/min/1,73 m² pri ≥ 1 postbazálnom hodnotení) u 52 % (13/25) pacientov v Isa-Kd skupine a u 30,8 % (4/13) pacientov v Kd skupine. Pretrvávajúca úplná renálna odpoveď (≥ 60 dní) sa objavila u 32,0 % (8/25) pacientov v Isa-Kd skupine a u 7,7 % (1/13) pacientov v Kd skupine. U 4 pacientov v Isa-Kd skupine a u 3 pacientov v Kd skupine s východiskovou závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR (MDRD) > 15 až < 30 ml/min/1,73 m²) bola pozorovaná minimálna renálna odpoveď (≥ 30 až < 60 ml min/1,73 m² pri ≥ 1 postbazálnom hodnotení) u 100 % pacientov v Isa-Kd skupine a u 33,3 % pacientov v Kd skupine.

Pri mediáne dĺžky následného sledovania 43,96 mesiacov preukázala finálna analýza PFS medián PFS 35,65 mesiacov pre skupinu s Isa-Kd v porovnaní s 19,15 mesiacmi pre skupinu s Kd, s mierou rizika 0,576 (95,4 % CI: 0,418 až 0,792). Finálna kompletná odpoveď, stanovená pomocou validovanej metódy IFE špecifickej pre izatuximab (Sebia Hydrashift) (pozri časť 4.5), bola 44,1 % v skupine s Isa-Kd v porovnaní s 28,5 % v skupine s Kd, s pomerom šanci 2,094 (95 % CI: 1,259 až 3,482, deskriptívne p=0,0021). U 26,3 % pacientov v skupine s Isa-Kd boli splnené MRD negativita aj CR v porovnaní s 12,2 % v skupine s Kd, s pomerom šanci 2,571 (95 % CI: 1,354 až 4,882, deskriptívne p=0,0015).

Medián celkového prežívania pri mediáne času následného sledovania 56,61 mesiacov nebol v skupine s Isa-Kd dosiahnutý (95 % CI: 52,172 do NR) a v skupine s Kd bol 50,60 mesiacov (95 % CI: 38,932 do NR) (HR=0,855; 95 % CI: 0,608 do 1,202)

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so SARCLISOU pri liečbe malígných neoplaziem hematopoetického a lymfatického tkaniva vo všetkých podskupinách pediatickej populácie. Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2.

Štúdia fázy 2 s jednou skupinou so 67 pediatickými pacientami sa uskutočnila v 3 samostatných kohortách ochorenia. Účinnosť bolo možné hodnotiť u päťdesiatich deviatich pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou typu T (T-ALL, 11 pacientov), akútnou lymfoblastickou leukémiou typu B (B-ALL, 25 pacientov) a akútnou myeloidnou leukémiou (AML, 23 pacientov). U pacientov s T-ALL a B-ALL liečba pozostávala z jedného indukčného cyklu a jedného konsolidačného cyklu. U pacientov s AML liečba pozostávala z maximálne dvoch indukčných cyklov. Medián veku bol 8 rokov (rozpätie 17 mesiacov až 17 rokov). Pacienti sa liečili SARCLISOU v kombinácii so štandardnými chemoterapiami (napr. antimetabolity, antracyklíny a alkylačné látky). V priebežnej analýze miera kompletnej odpovede (primárny koncový ukazovateľ účinnosti, definovaný ako kompletná odpoveď, CR, alebo kompletná odpoveď s neúplným periférnym zotavením, CRi) nedosiahla vopred špecifikovanú štatistickú hranicu v 3 kohortách, pričom 52,0 %

pacientov s B-ALL, 45,5 % pacientov s T-ALL a 60,9 % pacientov s AML dosiahlo kompletnú odpoveď (CR+CRi). Štúdia bola pozastavená po vopred špecifikovanej priebežnej analýze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika izatuximabu sa posudzovala u 476 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým boli intravenózne podávané infúzie izatuximabu, buď samostatne alebo v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom, pričom podávané dávky sa pohybovali v rozmedzí od 1 do 20 mg/kg a boli podávané buď raz týždenne, každé 2 týždne, alebo každé 2 týždne počas 8 týždňov a následne každé 4 týždne alebo každý týždeň počas 4 týždňov a následne každé 2 týždne.

Izatuximab preukazuje nelineárnu farmakokinetiku s ovplyvnením základných farmakokinetických dejov v dôsledku väzby na receptor CD38.

Expozícia izatuximabu (plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času pri dávkovacom intervale AUC) sa zvyšuje rýchlejšie než úmerne s dávkou z 1 na 20 mg/kg podľa harmonogramu podávania každé 2 týždne, pričom v prípade harmonogramu podávania každý týždeň počas 4 týždňov a následne každé 2 týždne nebola zaznamenaná žiadna odchýlka od proporcionality dávok v rozmedzí od 5 do 20 mg/kg. Je to spôsobené tým, že pri dávkach menších ako 5 mg/kg nelineárny klírens v dôsledku naviazania na cieľovú štruktúru výrazne prispieva k celkovému klírnsu, čo je však zanedbateľné pri vyšších dávkach. Po podávaní 10 mg/kg izatuximabu každý týždeň počas 4 týždňov a následne každé 2 týždne bola priemerná doba potrebná na dosiahnutie stabilného stavu 18 týždňov s 3,1-násobným nárastom. V klinickej štúdii ICARIA-MM vykonanej u pacientov s relapsujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom liečených izatuximabom v kombinácii s pomalidomidom a dexameazónom dosahovali priemerné (CV %) predpokladané maximálne koncentrácie plazmy C_{max} v stabilnom stave 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0 %) a priemerný (CV %) predpokladaný maximálny AUC v stabilnom stave dosiahol 72 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,7 %). Aj keď, zmena spôsobu podávania infúzie izatuximabu z objemu v závislosti od hmotnosti na pevne stanovený objem vyústila do zmien v t_{max} , zmena mala malý vplyv na farmakokinetiku s porovnateľným simulovaným C_{max} v rovnovážnom stave (283 $\mu\text{g/ml}$ oproti 284 $\mu\text{g/ml}$) a C_{trough} po 4 týždňoch (119 $\mu\text{g/ml}$ oproti 119 $\mu\text{g/ml}$) u pacientov s priemernou hmotnosťou (76 kg). Tiež pre iné hmotnostné skupiny pacientov boli C_{max} a C_{trough} porovnateľné. V klinickej štúdii ICARIA-MM vykonanej u pacientov s relapsujúcim a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom dosahovali priemerné (CV %) predpokladané maximálne koncentrácie plazmy C_{max} v stabilnom stave 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9 %) a priemerný (CV %) predpokladaný maximálny AUC v stabilnom stave dosiahol 152,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,8 %).

Súbežné podávanie izatuximabu a pomalidomidu alebo izatuximabu a karfilzomibu nemá vplyv na ich farmakokinetiku.

Distribúcia

Odhadovaný celkový objem distribúcie izatuximabu je 8,75 l.

Metabolizmus

Predpokladá sa, že izatuximab sa ako veľký proteín metabolizuje pri nenasýtených proteolytických katabolických procesoch.

Eliminácia

Izatuximab sa eliminuje dvomi paralelnými cestami. Pri nízkych koncentráciách dominuje nelineárna cesta ovplyvnená cieľovou štruktúrou a pri vyšších koncentráciách dominuje nešpecifická lineárna cesta. V prípade terapeutického rozmedzia koncentrácií plazmy dominuje lineárna cesta, ktorá sa s postupom času znižuje o 50 % na hodnotu 9,55 ml/h (0,229 l/deň) v rovnovážnom stave. Súvisí to s konečným polčasom rozpadu v trvaní 28 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Vek

Farmakokinetické analýzy populácie 476 pacientov vo veku od 36 do 85 rokov preukázali porovnateľnú expozíciu izatuximabu u pacientov vo veku < 75 rokov (n = 406), v porovnaní s pacientmi vo veku ≥ 75 rokov (n = 70).

Pohlavie

Farmakokinetická analýza populácie 207 žien (43,5 %) a 269 mužov (56,5 %) nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na farmakokinetiku izatuximabu.

Rasa

Farmakokinetická analýza populácie 377 belochov (79 %), 25 aziatov (5 %), 18 afroameričanov (4 %) a 33 pacientov inej rasy (7 %) nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv rasy na farmakokinetiku izatuximabu.

Telesná hmotnosť

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy využívajúcej údaje od 476 pacientov sa klírens izatuximabu sa zvyšoval so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, čo podporuje dávkovanie na základe telesnej hmotnosti.

Poruchy funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne oficiálne klinické skúšania u pacientov s poruchou funkcie pečene. Zo 476 pacientov v populácii zohľadnenej vo farmakokinetickej analýze bola mierna porucha funkcie pečene prítomná u 65 pacientov [celková hodnota bilirubínu dosahovala 1- až 1,5-násobok hornej hranice normálu (ULN) alebo aspartát-aminotransferáza (AST) > ULN] a stredne závažná porucha funkcie pečene bola prítomná u 1 pacienta (celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akékoľvek AST). Mierna porucha funkcie pečene nemala žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku izatuximabu. Vplyv stredne závažnej (celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akékoľvek AST) a závažnej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akékoľvek AST) na farmakokinetiku izatuximabu nie je známy. Avšak, keďže je izatuximab monoklonálnou protilátkou, nie je možné očakávať, že by bol eliminovaný prostredníctvom metabolizmu sprostredkovaného enzýmami pečene, a teda sa neočakáva, že by odchýlky funkcie pečene ovplyvňovali vylučovanie izatuximabu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané žiadne oficiálne klinické skúšania u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetické analýzy populácie u 476 pacientov zahŕňali 192 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie (e-GFR) $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ e-GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a 12 pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (e-GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analýzy nepreukázali žiadny klinicky významný vplyv miernej až stredne závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku izatuximabu, v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.

Farmakokinetická analýza u 22 pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) vrátane pacientov podstupujúcich dialýzu (eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nepreukázala žiadne klinicky významné účinky ESRD na farmakokinetiku isatuximabu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

V populácii pediatrických pacientov (vo veku od 17 mesiacov do 17 rokov) sa po prvom podaní izatuximabu v 3 kohortách pohybovala priemerná C_{\max} v rozmedzí od 322 do 433 $\mu\text{g/ml}$, priemerná $AUC_{1\text{ týždeň}}$ od 28 592 do 31 703 $\mu\text{g.h/ml}$ a po opakovanom podávaní izatuximabu počas 3 týždňov sa kumulatívna priemerná AUC pohybovala v rozmedzí od 130862 do 148397 $\mu\text{g.h/ml}$. Farmakokinetické údaje hlásené v pediatrickej populácii s AML a ALL boli konzistentné s údajmi od dospelých s ALL a MM pri rovnakej dávke izatuximabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, aj keď sa u zvoleného druhu farmakologické odpovede nevyskytujú a z tohto dôvodu nie je závažnosť u ľudí známa. Štúdie genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
histidínium-chlorid, monohydrát
histidín
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Po riedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní infúzneho roztoku SARCLISY bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote od 2 °C – 8 °C a následne počas 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C)

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije okamžite, čas skladovania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností takéto uchovávanie nemá prekročiť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Ak sa liek uchováva v infúznom vaku, nie je potrebné ho chrániť pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml koncentrátu obsahuje 100 mg izatuximabu v 6 ml injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla typu I uzatvorenej zátkou z brómbutylu potiahnutou ETFE (kopolymérom etylénu a tetrafluóretylénu). Injekčné liekovky sú olemované hliníkovou fóliou so sivým ľahko otvárateľným tlačidlom. Plniaci objem bol stanovený tak, aby bolo umožnené odobrať 5 ml (t.j. 5,4 ml). Balenie obsahuje jednu alebo tri injekčné liekovky.

25 ml koncentrátu obsahuje 500 mg izatuximabu v 30 ml injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla typu I uzatvorenej zátkou z brómbutylu potiahnutou ETFE (kopolymérom etylénu a tetrafluóretylénu). Injekčné liekovky sú olemované hliníkovou fóliou s modrým ľahko otvárateľným

tlačidlom. Plniaci objem bol stanovený tak, aby bolo umožnené odobrať 25 ml (t.j. 26 ml). Balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava na intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku musí prebiehať za aseptických podmienok.

- Dávku (mg) koncentrátu SARCLISY je nutné vypočítať podľa telesnej hmotnosti pacienta (váženie je potrebné opakovať pred začiatkom každého cyklu, aby bolo možné dávku primerane upraviť, pozri časť 4.2). Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku.
- Injekčné liekovky s koncentrátom SARCLISY je nutné pred riedením vizuálne skontrolovať, aby bolo možné sa uistiť, že neobsahuje žiadne častice a nedošlo k zmene zafarbenia.
- Injekčnými liekovkami netraste.
- Z 250 ml vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztokom glukózy sa odoberie objem riedidla rovnajúci sa požadovanému objemu koncentrátu SARCLISY.
- Z liekovky obsahujúcej SARCLISU sa odoberie primeraný objem koncentrátu SARCLISY a rozriedi sa v 250 ml infúznom vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % roztokom glukózy.
- Infúzny vak musí byť vyrobený z polyolefínov (PO), polyetylénu (PE), polypropylénu (PP), polyvinylchloridu (PVC) s di (2-etylhexyl) ftalátom (DEHP) alebo s etylvinylacetátom (EVA).
- Jemne prevráťte vak naopak, aby sa rozriedený roztok zhomogenizoval. Netraste.

Podávanie

- Infúzny roztok sa podáva intravenóznou infúziou, pričom sa používa infúzna súprava s intravenóznymi hadičkami (vyrobenými z PE, PVC s DEHP alebo bez DEHP, polybutadiénu (PBD) alebo polyuretánu (PU)) s 0,22 mikrónovým líniovým filtrom (z polyétersulfónu (PES), polysulfónu alebo nylonu).
- Infúzny roztok sa má podávať počas doby závislej od rýchlosti podávania infúzie (pozri časť 4.2).
- Ak sa liek skladuje v infúznom vaku, pri bežnom umelom osvetlení nie je potrebné ho chrániť pred svetlom.
- Nezavádzajte infúziu s roztokom SARCLISY do tej istej intravenózne lúnie súbežne s inými liečivami.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1435/001

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD Mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Aktualizovaný RMP sa predkladá { termín odsúhlasený CHMP }.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku SARCLISA na trh v každom členskom štáte, musí MAH odsúhlasiť s príslušnou národnou autoritou obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ostatných aspektov.

Edukačný program je zameraný na:

- zvýšenie povedomia o riziku interferencie pre určovanie typu krvi (menší antigén) (pozitívny nepriamy Coombsov test) a jeho možných nepriaznivých klinických následkoch na pacienta;
- poskytnutie informácií o tom, ako ho zvládať
- posilnenie komunikácie medzi zdravotníckym pracovníkom (HCP) a pacientom a zdieľanie spoľahlivých a rýchlych informácií.

MAH musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa bude SARCLISA používať, všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať a vydávať (dispenzovať v lekární) SARCLISU a krvné banky/transfúzne centrá mali k dispozícii nasledujúce edukačné materiály distribuované prostredníctvom odborných organizácií:

- Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov a krvné banky
- Kartú pacienta (pre HCP, ktorí predpisujú/vydávajú (dispenzujú) SARCLISU)

1. Edukačný materiál pre HCP a krvné banky

Edukačný materiál pre HCP a krvné banky zahŕňa nasledujúce položky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
- Príručku pre HCP a krvné banky
- Kartú pacienta

1.1 Príručka pre zdravotníckych pracovníkov a krvné banky

Príručka pre HCP a krvné banky obsahuje nasledujúce kľúčové informácie:

Relevantné informácie o bezpečnosti týkajúce sa „interferencie pre typizáciu krvi (menší antigén) (pozitívny nepriamy Coombsov test)“:

- Väzba izatuximabu na červené krvinky môže zakrývať detekciu protilátok na menšie antigény v sére pacienta.
- Stanovenie krvnej skupiny ABO pacienta a Rh faktora nie sú ovplyvnené.

Podrobné informácie o tom, ako minimalizovať bezpečnostné obavy riešené dodatočnými opatreniami na minimalizáciu rizika pomocou vhodných opatrení:

- Pred začatím liečby sa má u všetkých pacientov vyšetriť krvná skupina a vykonať skriningové testy. Pred začatím liečby izatuximabom možno zvážiť stanovenie fenotypu v súlade so všeobecnou miestnou praxou.
- V súčasnosti nie sú k dispozícii informácie týkajúce sa toho, ako dlho po poslednej infúzii izatuximabu môže pretrvávať interferencia s nepriamym Coombsovým testom. Na základe polčasu izatuximabu, izatuximabom spôsobený pozitívny nepriamy Coombsov test môže pretrvávať minimálne 6 mesiacov po poslednej infúzii izatuximabu, preto zdravotnícki pracovníci majú odporučiť pacientom, aby mali pri sebe Kartú pacienta minimálne 6 mesiacov po skončení liečby.
- Metódy na zníženie interferencie, ktoré zahŕňajú ovplyvnenie reagenčných RBC (Red Blood Cells, červených krviniek) s ditiotrietolom (DTT) na zabránenie väzby izatuximabu, alebo iné lokálne validované metódy. Keďže Kellov systém krvných skupín je taktiež citlivý na

ovplyvnenie s DTT, Kell negatívne jednotky musia byť dodané po vylúčení alebo identifikovaní allo-protilátok pri RBC ovplyvnených s DTT.

- Ak je potrebná urgentná transfúzia, možno podať krížovo nespárované ABO/Rh kompatibilné jednotky červených krviniek, podľa postupov miestnej krvnej banky.
- V prípade plánovanej transfúzie majú zdravotnícki pracovníci informovať centrá krvnej transfúzie o riziku interferencie s nepriamym antiglobulínovým testom.
- Zdôrazniť potrebu nahliadnuť do SmPC.
- Dať pokyny zdravotníckym pracovníkom ohľadom potreby dať pacientom Kartú pacienta a poradiť im, aby si prečítali Písomnú informáciu pre používateľa.

1.2 Karta pacienta

Karta pacienta obsahuje nasledujúce stručné a výstižné informácie týkajúce sa rizika „interferencie pre stanovenie krvi (menší antigén) (pozitívny nepriamy antiglobulínový Coombsov test)“ pre pacientov aj pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí radiu pacientom:

- Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí kedykoľvek liečia pacienta, vrátane núdzových situácií, že pacient užíva SARCLISU (izatuximab), a že táto liečba je spojená s dôležitým identifikovaným rizikom interferencie pre typizáciu krvi (menší antigén) (pozitívny nepriamy Coombsov test), ktorý môže pretrvávať minimálne 6 mesiacov po poslednej infúzii izatuximabu.
- Zreteľný odkaz, že pacient má nosiť túto kartu minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

SARCLISA 20 mg/ml infúzny koncentrát
izatuximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentrátu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg izatuximabu v 25 ml koncentrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Zoznam pomocných látok: sacharóza, monohydrát histidínium-chloridu, histidín, polysorbát 80 a voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka, 100 mg/5ml
3 injekčné liekovky, 100 mg/5ml
1 injekčná liekovka, 500 mg/25ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie
Len na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC {číslo} [kód lieku]
SN {číslo} [sériové číslo]
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

SARCLISA 20 mg/ml infúzny koncentrát
izatuximab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Sarclisa 20 mg/ml infúzny koncentrát izatuximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sarclisa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Sarclisu
3. Ako podávať Sarclisu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sarclisu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sarclisa a na čo sa používa

Čo je Sarclisa

Sarclisa je liek na liečbu rakoviny, ktorý obsahuje liečivo izatuximab, je určený na liečbu rakoviny. Patrí do skupiny liekov známych ako „monoklonálne protilátky“.

Monoklonálne protilátky, ako Sarclisa, sú proteíny vytvorené tak, aby rozpoznávali cieľovú látku a naviazali sa na ňu. V prípade Sarclisy je cieľom látka nazývaná CD38, ktorá sa nachádza na bunkách mnohopočetného myelómu, rakoviny kostnej drene. Naviazaním sa na bunky mnohopočetného myelómu liek pomáha prirodzenej obranyschopnosti tela (imunitnému systému) identifikovať a zničiť tieto bunky.

Na čo sa Sarclisa používa

Sarclisa sa používa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorí už dostali aspoň 2 liečby mnohopočetného myelómu.

Používa sa spolu s ďalšími dvomi liekmi alebo inými kombináciami:

- pomalidomid a dexametazón alebo
- karfilzomib a dexametazón.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Sarclisa účinkuje alebo o liečbe Sarclisou, opýtajte sa vášho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Sarclisu

Sarclisa vám nesmie byť podaná ak:

- ak ste alergický na izatuximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Sarclisu, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru a dôsledne dodržiavajte všetky pokyny.

Reakcie na infúzie

Ak sa u vás vyskytli prejavy reakcií na infúziu počas podávania infúzie Sarclisy alebo po ukončení podávania, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre – zoznam prejavov „reakcií na infúziu“ je uvedený v časti 4.

- Pred začiatkom podávania infúzie Sarclisy vám môžu byť podávané lieky na zmiernenie reakcií na infúziu (pozri časť 3).
- Reakcie na infúziu sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie Sarclisy alebo po ukončení podávania a môžu byť závažné. Tieto reakcie sú vratné. Počas liečby vás bude zdravotnícky personál starostlivo sledovať.

Ak sa u vás vyskytne reakcia na infúziu, váš lekár alebo zdravotná sestra môžu rozhodnúť o potrebe podávať lieky na liečbu symptómov a prevenciu komplikácií. Tiež môžu dočasne prerušiť, spomaliť alebo úplne ukončiť podávanie infúzie Sarclisy.

Horúčka a nízky počet bielych krviniek

Ak sa u vás vyskytne horúčka, okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, pretože to môže byť prejav infekcie. Sarclisa môže znížiť počet bielych krviniek dôležitých v boji proti infekciám.

Počas liečby Sarclisou vám bude lekár alebo zdravotná sestra kontrolovať počet krviniek. Lekár vám môže predpísať antibiotikum alebo antivirotikum (napríklad na pásový opar [herpes zoster]) ako prevenciu infekcie alebo liek, ktorý vám počas liečby Sarclisou pomôže zvýšiť počet bielych krviniek.

Problémy so srdcom

Ak máte problémy so srdcom, alebo ste v minulosti užívali lieky na srdce, informujte o tom svojho lekára alebo zdravotnú sestru pred použitím karfilzomibu a dexametazónu. Okamžite kontaktujte vášho lekára alebo zdravotnú sestru, ak pocítite akékoľvek ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo opuch nôh.

Nebezpečenstvo vzniku nového druhu rakoviny

U pacientov sa počas liečby Sarclisou môže vyskytnúť nový druh rakoviny, pri podávaní s pomalidomidom a dexametazónom alebo karfilzomibom a dexametazónom. Lekár alebo zdravotná sestra vás bude počas liečby sledovať aj z tohto hľadiska.

Syndróm z rozpadu nádoru

Môže sa vyskytnúť rýchly rozpad rakovinových buniek (syndróm z rozpadu nádoru). Príznaky môžu zahŕňať nepravidelný srdcový tep, záchvaty (kŕče), zmätenosť, svalové kŕče alebo znížené močenie. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Transfúzia krvi

Ak potrebujete transfúziu krvi, najskôr vám musia urobiť krvný test s cieľom určiť vašu krvnú skupinu.

Osobu, ktorá vám bude robiť krvný test informujte o tom, že sa liečite Sarclisou. Je to preto, lebo môže ovplyvniť výsledky tohto krvného testu minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke Sarclisy.

Deti a dospelí

Podávanie Sarclisy deťom a dospelým mladším ako 18 rokov sa neodporúča. Je to preto, lebo účinnosť Sarclisy nebola u pediatrických pacientov stanovená.

Iné lieky a Sarclisa

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj voľnopredajných liekov a rastlinných liekov.

Ak ste v minulosti užívali lieky na srdce, povedzte to pred použitím Sarclisy svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Sarclisa sa používa spolu s ďalšími dvomi kombináciami liekov na liečbu mnohopočetného myelómu:

- pomalidomid a dexametazón alebo
- karfilzomib a dexametazón.

Informácie o ostatných liekoch používaných so Sarclisou nájdete v príslušných písomných informáciách týchto liekov.

Tehotenstvo

Poradte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, predtým, ako začnete užívať Sarclisu.

Používanie Sarclisy počas tehotenstva sa neodporúča. Ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať Sarclisy.

Informácie týkajúce sa tehotenstva a ďalších liekov, ktoré sa užívajú spolu so Sarclisou, sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa príslušných liekov.

Dojčenie

Poradte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, predtým, ako začnete používať Sarclisu.

- Dôvodom je, že Sarclisa môže prechádzať do materského mlieka. Možný vplyv na dieťa nie je známy.
- Spoločne so svojim lekárom sa rozhodnete, či je prínos dojčenia väčší ako riziko, ktoré hrozí vášmu dieťaťu.

Antikoncepcia

Ženy v plodnom veku, ktorým je podávaná Sarclisa, musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Poradte sa s lekárom o metóde antikoncepcie, ktorú musíte používať v tomto období. Antikoncepciu používajte počas liečby a 5 mesiacov po podaní poslednej dávky Sarclisy.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by mala Sarclisa vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, Sarclisa sa používa s inými liekmi, ktoré môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Prečítajte si prosím písomnú informáciu pre používateľa ostatných liekov, ktoré užívate spolu so Sarclisou.

3. Ako používať Sarclisu

Aké množstvo Sarclisy sa podáva

Množstvo Sarclisy, ktoré vám bude podané, závisí od vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 10 mg Sarclisy na jeden kilogram vašej telesnej hmotnosti.

Ako sa podáva Sarclisa

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám Sarclisu podá do žily (intravenózne) vo forme infúzie.

Ako často sa Sarclisa podáva

Sarclisa sa podáva v 28-dňových liečebných cykloch (4 týždne). Používa sa spolu s dvomi ďalšími liekmi, buď s pomalidomidom a dexametazónom alebo s karfilzomibom a dexametazónom.

- Počas cyklu 1: Sarclisa sa podáva raz týždenne v 1., 8., 15. a 22. deň.
- Počas cyklu 2 a neskôr: Sarclisa sa podáva každé 2 týždne – v 1. a v 15. deň.

Váš lekár bude pokračovať v podávaní Sarclisy dovtedy, kým bude liek pre vás prospešný a budete tolerovať vedľajšie účinky.

Lieky podávané pred podaním Sarclisy

Pred podaním infúzie Sarclisy musíte užiť nasledujúce lieky. Majú pomôcť znížiť pravdepodobnosť výskytu reakcií na infúziu:

- lieky na zmiernenie alergických reakcií (antihistaminiká)
- lieky na zmiernenie zápalu (kortikosteroidy)
- lieky na tmenie bolesti a zníženie horúčky

Ak zabudnete užiť Sarclisu

Je veľmi dôležité, aby ste prišli na všetky dohodnuté návštevy, aby bolo isté, že liečba funguje. Ak návštevu vynecháte, čím skôr kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru a dohodnite si iný termín návštevy.

Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú o spôsobe pokračovania v liečbe.

Ak dostanete viac Sarclisy, ako máte

Sarclisa vám bude podávať váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak vám bude omylom podaná vyššia dávka (predávkovanie), váš lekár bude liečiť a sledovať vaše vedľajšie účinky.

Ak prestanete užívať Sarclisu

Liečbu Sarclisou neukončujte, pokiaľ ste sa o tom neporadili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Váš lekár s vami prediskutuje vedľajšie účinky Sarclisy a vysvetlí vám možné riziká a prínosy súvisiace s liečbou liekom Sarclisa.

Počas liečby bude zdravotnícky personál podrobne monitorovať váš stav. Ak spozorujete akýkoľvek z účinkov uvedených nižšie, oznámte im to.

Reakcie na infúziu – Veľmi časté (môžu ovplyvniť viac než 1 z 10 ľudí):

Ak sa necítite dobre počas podávania infúzie Sarclisy alebo po ukončení podávania, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Medzi závažné prejavy reakcie na infúziu patria:

- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- pocit dýchavičnosti
- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia postihujúca až 1 zo 100 ľudí) s ťažkosťami pri dýchaní a opuchom tváre, úst, hrdla, pier alebo jazyka.

Medzi najčastejšie prejavy reakcie na infúziu patria:

- pocit dýchavičnosti
- kašeľ
- zimnica
- nevoľnosť

Počas podávania infúzie sa u vás môžu vyskytnúť aj iné vedľajšie účinky. Váš lekár alebo zdravotná sestra sa môžu rozhodnúť dočasne prerušiť, spomaliť alebo úplne ukončiť podávanie infúzie Sarclisy. Môžu tiež rozhodnúť o potrebe podávať dodatočné lieky na liečbu symptómov a prevenciu komplikácií.

Ak sa počas infúzie Sarclisy alebo po nej necítite dobre, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Iné vedľajšie účinky

Okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytol akýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie:

Veľmi časté (môžu ovplyvniť viac než 1 z 10 ľudí):

- nižší počet niektorých bielych krviniek (neutrofilov) dôležitých v boji proti infekciám
- nižší počet krvných doštičiek (trombocytopenia) – ak sa u vás vyskytlo akékoľvek nezvyčajné krvácanie alebo sa vám vytvorili podliatiny, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- pľúcna infekcia (zápal pľúc)
- infekcia dýchacích ciest (ako napr. nosa, dutín alebo hrdla)
- hnačka
- bronchitída
- pocit dýchavičnosti
- nevoľnosť
- horúčka so závažným poklesom počtu niektorých bielych krviniek (febrilná neutropénia) (podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 2)
- vracanie
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- únava

Časté (môžu ovplyvniť až 1 z 10 ľudí):

- problémy so srdcom, ktoré sa môžu prejavovať ako ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo opuch nôh, keď sa Sarclisa podáva s karfilzomibom a dexametazónom
- nižší počet červených krviniek (anémia)
- znížená chuť do jedla
- úbytok hmotnosti
- nepravidelný srdcový rytmus (atriálna fibrilácia)
- pásový opar (herpes zoster)

S neznámou častotou výskytu (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- nižší počet určitých bielych krviniek (lymfocytov), ktoré sú dôležité v boji proti infekcii

Ak sa u vás vyskytli niektoré vedľajšie účinky, alebo si nie ste istý, okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sarclisu

Sarclisa sa bude uchovávať v nemocnici alebo na poliklinike.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra zlikvidujú akékoľvek lieky, ktoré sa už nebudú používať. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sarclisa obsahuje

- Liečivo Sarclisy je izatuximab.
- Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg izatuximabu.
- Každá injekčná liekovka s koncentrátom obsahuje buď 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentráту alebo 500 mg izatuximabu v 25 ml koncentráту.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú sacharóza, monohydrát histidínium-chloridu, histidín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Sarclisa a obsah balenia

Sarclisa je infúzny koncentrát. Je to bezfarebná až slabozltá tekutina, v zásade bez viditeľných častíc. Sarclisa sa dodáva v kartónovej škatuli, ktorá obsahuje 1 alebo 3 sklenené injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčné liekovky SARCLISY sú určené na jednorazové použitie. Príprava infúzneho roztoku musí prebiehať za aseptických podmienok a musí ho podávať zdravotnícky pracovník v zariadení s dostupným resuscitačným vybavením.

Príprava a podávanie SARCLISY

- Na základe telesnej hmotnosti pacienta vypočítajte dávku (mg) požadovaného koncentrátu SARCLISY a stanovte počet liekoviek potrebný na dávku 10 mg/kg. Je možné, že budete potrebovať viac ako jednu injekčnú liekovku.
- Koncentrát SARCLISY pred riedením vizuálne skontrolujte, aby ste sa uistili, že neobsahuje žiadne častice a nedošlo k zmene zafarbenia.
- Odoberte objem riedidla rovnajúci sa požadovanému objemu koncentrátu SARCLISY z 250 ml vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy.
- Z injekčnej liekovky so SARCLISOU odoberte primeraný objem koncentrátu SARCLISY a rozriedte ho v 250 ml infúznom vaku s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s 5 % roztokom glukózy. Infúzny vak musí byť vyrobený z polyolefínov (PO), polyetylénu (PE), polypropylénu (PP), polyvinylchloridu (PVC) s di (2-etylhexyl) ftalátom (DEHP) alebo s etylvinylacetátom (EVA).
- Jemne prevráťte vak naopak, aby sa rozriedený roztok zhomogenizoval. Netraсте.
- Podajte infúzny roztok intravenóznou infúziou za pomoci infúznej súpravy s intravenóznymi hadičkami (vyrobenými z PE, PVC s DEHP alebo bez DEHP, polybutadiénu (PBD) alebo polyuretánu (PU)) s 0,22 mikrónovým líniovým filtrom (z polyétersulfónu (PES), polysulfónu alebo nylonu).
- Infúzny roztok podávajte počas doby závislej od rýchlosti podávania infúzie (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).
- Pripravený roztok do infúzie SARCLISY použite okamžite. Ak nie je použitý okamžite, tak za čas uchovávania počas používania a za podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne uchovávanie nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 ° do 8 °C, ak sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a aseptických podmienkach.
- Ak sa liek skladuje v infúznom vaku, pri bežnom umelom osvetlení nie je potrebné ho chrániť pred svetlom.
- Nezavádzajte infúziu s roztokom SARCLISY do tej istej intravenóznej línie súbežne s inými liečivami.

Všetky nepoužité zvyšky roztoku zlikvidujte. Všetky materiály, ktoré boli použité pri riedení a podávaní, je potrebné zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi.