

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg isatuximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος (100 mg/5 mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος (500 mg/25 mL).

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που παρασκευάζεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινέζικου Κρικητού, CHO).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο με 5 mL πυκνού διαλύματος προς έγχυση isatuximab περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο με 25 mL πυκνού διαλύματος προς έγχυση isatuximab περιέχει 5 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, το οποίο ουσιαστικά δεν περιέχει ορατά σωματίδια (pH 6,0, ωσμωτικότητα κατά βάρος 350 έως 400 mOsm/kg).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SARCLISA ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.
- σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία εφόδου ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το SARCLISA θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχουν διαθέσιμα μέσα ανάνηψης.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Πρόληψη αντίδρασης στην έγχυση

Πριν από την έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χρησιμοποιείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση:

- Δεξαμεθαζόνη 40 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως (ή 20 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab και πομαλιδομίδη,

Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ενδοφλεβίως τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και/ή του carfilzomib και από του στόματος τις άλλες ημέρες): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab και carfilzomib.

Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ενδοφλεβίως τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και από του στόματος τις άλλες ημέρες): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab, βορτεζομίμπη και λεναλιδομίδη.

- Μοντελουκάστη 10 mg από του στόματος (ή ισοδύναμο), τουλάχιστον στον κύκλο 1.
- Ακεταμινοφαίνη 650 mg έως 1.000 mg από του στόματος (ή ισοδύναμο).
- H₂ ανταγωνιστές (ρανιτιδίνη 50 mg IV ή ισοδύναμο [π.χ., σιμετιδίνη]), ή από του στόματος αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ., ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη).
- Διφαινυδραμίνη 25 mg έως 50 mg ενδοφλεβίως ή από του στόματος (ή ισοδύναμο [π.χ., σκετιριζίνη, προμεθαζίνη, δεξχλωρφαινιραμίνη]). Προτιμάται η ενδοφλέβια χρήση τουλάχιστον για τις πρώτες 4 εγχύσεις.

Η παραπάνω συνιστώμενη δόση της δεξαμεθαζόνης (χορηγούμενη από του στόματος ή ενδοφλεβίως) αντιστοιχεί στη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί μόνο μία φορά πριν από την έγχυση, στα πλαίσια της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής και της βασικής θεραπείας, πριν από τη χορήγηση του isatuximab και της πομαλιδομίδης, πριν από τη χορήγηση του isatuximab και του carfilzomib και πριν από τη χορήγηση του isatuximab, της βορτεζομίμπης και της λεναλιδομίδης.

Οι συνιστώμενοι παράγοντες της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να χορηγούνται 15-60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του SARCLISA. Για τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αντίδραση στην έγχυση κατά τις πρώτες 4 χορηγήσεις του SARCLISA μπορεί να επανεξεταστεί η ανάγκη για λήψη προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής στις επόμενες χορηγήσεις.

Διαχείριση της ουδετεροπενίας

Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών (π.χ., G-CSF) για την άμβλυνση του κινδύνου ουδετεροπενίας. Σε περίπτωση εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ή εμπύρετης ουδετεροπενίας και/ή ουδετεροπενικής λοίμωξης, η χορήγηση του SARCLISA θα πρέπει να καθυστερήσει ή να παραληφθεί μέχρι την αποδρομή (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόληψη λοίμωξης

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντιβακτηριακής και αντικής προφύλαξης (όπως η προφύλαξη από τον έρπητα ζωστήρα) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του SARCLISA είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-Pd) ή σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd), ή σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-VRd).

Τα δοσολογικά σχήματα του **SARCLISA** παρέχονται στους Πίνακες 1, 2 και 3:

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη

Κύκλοι	Δοσολογικό σχήμα
Κύκλος 1 (κύκλος 28 ημερών)	Ημέρες 1, 8, 15 και 22 (κάθε εβδομάδα)
Κύκλος 2 και εφεξής (κύκλοι 28 ημερών)	Ημέρες 1, 15 (κάθε 2 εβδομάδες)

Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από μία περίοδο 28 ημερών. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα (NDMM) οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) (IMROZ)

Κύκλοι	Δοσολογικό σχήμα
Κύκλος 1 (κύκλος 42 ημερών)	Ημέρες 1, 8, 15, 22 και 29
Κύκλοι 2 έως 4 (κύκλοι 42 ημερών)	Ημέρες 1, 15 και 29 (κάθε 2 εβδομάδες)
Κύκλοι 5 έως 17 (κύκλοι 28 ημερών)	Ημέρες 1 και 15 (κάθε 2 εβδομάδες)
Κύκλος 18 και εφεξής (κύκλοι 28 ημερών)	Ημέρα 1 (κάθε 4 εβδομάδες)

Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από μία περίοδο 42 ημερών από τον κύκλο 1 έως τον κύκλο 4 και μία περίοδο 28 ημερών από τον κύκλο 5. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για ασθενείς με NDMM οι οποίοι είναι κατάλληλοι για ASCT (GMMG-HD7)

Κύκλοι	Δοσολογικό σχήμα
<i>Θεραπεία εφόδου</i>	
Κύκλος 1 (κύκλος 42 ημερών)	Ημέρες 1, 8, 15, 22 και 29
Κύκλοι 2 έως 3 (κύκλοι 42 ημερών)	Ημέρες 1, 15 και 29 (κάθε 2 εβδομάδες)
Διακοπή για θεραπεία εντατικοποίησης (χημειοθεραπεία σε υψηλή δόση και ASCT) ακολουθούμενη από καθιερωμένη θεραπεία συντήρησης	

Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από μία περίοδο 42 ημερών.

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

Παράλειψη δόσης

Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να τηρείται προσεκτικά. Σε περίπτωση παράλειψης μιας προγραμματισμένης δόσης του SARCLISA, χορηγήστε τη δόση το συντομότερο δυνατό και προσαρμόστε το χρονοδιάγραμμα της θεραπείας αναλόγως, διατηρώντας το μεσοδιάστημα των θεραπειών.

Προσαρμογές της δόσης

Δεν συνιστάται μείωση της δόσης του SARCLISA.

Προσαρμογές της χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εάν οι ασθενείς εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω) ή στην περίπτωση Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ουδετεροπενίας ή εμπύρετης ουδετεροπενίας και/ή ουδετεροπενικής λοίμωξης (βλ. «Διαχείριση της ουδετεροπενίας» παραπάνω).

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια (GFR ≥ 60 - < 90 mL/min/1,73m²) έως σοβαρή (GFR < 30 mL/min/1,73m²) νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (GFR < 15 mL/min/1,73m²) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $> \text{ULN}$). Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) και σοβαρή (ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εκτός από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του, το SARCLISA έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική ή μυελογενή λευχαιμία, αλλά η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το SARCLISA προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ρυθμοί έγχυσης

Μετά την αραιώση, η έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 παρακάτω (βλ. παράγραφο 5.1). Η σταδιακή κλιμάκωση

του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο μόνο επί απουσίας αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

Πίνακας 4: Ρυθμοί έγχυσης κατά τη χορήγηση του SARCLISA

	Όγκος αραίωσης	Αρχικός ρυθμός	Απουσία αντίδρασης στην έγχυση	Ρυθμός αύξησης	Μέγιστος ρυθμός
Πρώτη έγχυση	250 mL	25 mL/ώρα	Για 60 λεπτά	25 mL/ώρα κάθε 30 λεπτά	150 mL/ώρα
Δεύτερη έγχυση	250 mL	50 mL/ώρα	Για 30 λεπτά	50 mL/ώρα για 30 λεπτά, εν συνεχεία αύξηση κατά 100 mL/ώρα	200 mL/ώρα
Επόμενες εγχύσεις	250 mL	200 mL/ώρα	—	—	200 mL/ώρα

Προσαρμογές της χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εάν οι ασθενείς εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4)

- Σε ασθενείς που χρήζουν παρέμβασης (Βαθμού 2, μέτριες αντιδράσεις στην έγχυση), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της έγχυσης και μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον συμπτωματικά φαρμακευτικά προϊόντα. Μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε βαθμό ≤ 1 (ήπιες), η έγχυση του SARCLISA μπορεί να συνεχιστεί στο ήμισυ του αρχικού ρυθμού έγχυσης υπό στενή παρακολούθηση και υποστηρικτική φροντίδα, αναλόγως των αναγκών. Εάν τα συμπτώματα δεν επανεμφανιστούν μετά από 30 λεπτά, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί στον αρχικό ρυθμό και στη συνέχεια να αυξάνεται σταδιακά, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.
- Εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν ταχέως ή δεν βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 μετά τη διακοπή της έγχυσης του SARCLISA, εμμένουν ή επιδεινωθούν παρά την χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών προϊόντων, ή απαιτούν νοσηλεία, ή είναι απειλητικά για τη ζωή, η θεραπεία με το SARCLISA θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να χορηγείται πρόσθετη υποστηρικτική θεραπεία, αναλόγως των αναγκών.
- Σε περίπτωση Βαθμού ≥ 3 αντιδράσεων υπεραισθησίας ή αντιδράσεων στην έγχυση, η θεραπεία με SARCLISA θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Αντιδράσεις στην έγχυση, κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, έχουν παρατηρηθεί στο 38,2 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με SARCLISA στη μελέτη ICARIA-MM, στο 45,8 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd στη μελέτη IKEMA, στο 24,0 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία

με Isa-VRd στη μελέτη IMROZ και στο 12,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου στη μελέτη GMMG-HD7 (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη ICARIA-MM, όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση άρχισαν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του SARCLISA και υποχώρησαν την ίδια ημέρα στο 98 % των εγχύσεων. Τα πιο συχνά συμπτώματα μίας αντίδρασης στην έγχυση περιελάμβαναν δύσπνοια, βήχα, ρίγη και ναυτία. Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν υπέρταση, δύσπνοια και βρογχόσπασμο. Στη μελέτη IKEMA, οι αντιδράσεις στην έγχυση εμφανίστηκαν την ημέρα της έγχυσης στο 99,2 % των επεισοδίων. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd, το 94,4 % εκείνων που εμφάνισαν αντίδραση στην έγχυση (IR) την εμφάνισαν κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση απέδραμαν. Τα πιο συχνά συμπτώματα μίας αντίδρασης στην έγχυση περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση, έμετο και ναυτία. Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν υπέρταση και δύσπνοια. Στη μελέτη IMROZ, οι IR ξεκίνησαν την ημέρα της έγχυσης σε όλους τους ασθενείς, κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του SARCLISA, και υποχώρησαν την ίδια ημέρα στο 97,3 % των ασθενών. Όλες οι IR απέδραμαν. Τα πιο συχνά συμπτώματα μιας IR περιλάμβαναν δύσπνοια και ρίγη. Το πιο συχνό σοβαρό σημείο και σύμπτωμα ήταν η υπέρταση. Στη μελέτη GMMG-HD7, κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd και εμφάνισαν IR, η IR στο 88,1% των ασθενών εμφανίστηκε κατά την πρώτη έγχυση και στο 21,4% στις επόμενες εγχύσεις. Όλες οι IR απέδραμαν (βλ. παράγραφο 4.8) Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν επίσης παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του SARCLISA (βλ. παράγραφο 4.8).

Για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση, στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έγχυση του SARCLISA με μοντελουκάστη (τουλάχιστον στον κύκλο 1) ακεταμινοφαίνη, διφαινυδραμίνη ή ισοδύναμο. Η δεξαμεθαζόνη προορίζεται για χρήση τόσο ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή όσο και ως αγωγή για το μυέλωμα (βλ. παράγραφο 4.2). Τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης του SARCLISA. Όταν απαιτείται, διακόψτε την έγχυση του SARCLISA και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν τα συμπτώματα δεν παρουσιάσουν βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 μετά την διακοπή της έγχυσης του SARCLISA, εμμένουν ή επιδεινωθούν παρά τη χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών προϊόντων, απαιτούν νοσηλεία ή είναι απειλητικά για τη ζωή, διακόψτε οριστικά το SARCLISA και ξεκινήστε κατάλληλη αντιμετώπιση.

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd, ουδετεροπενία αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 96,1 % των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια ⁽¹⁾ στο 46,7 % των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 που αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή εμφανίστηκε στο 84,9 % των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 45,4 % των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 30,3 % των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει 11,8 % εμπύρετη ουδετεροπενία και 25,0 % ουδετεροπενικές λοιμώξεις. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd, ουδετεροπενία αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 54,8 % των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια ⁽¹⁾ στο 4,5 % των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 που αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή εμφανίστηκε στο 19,2 % των ασθενών (με 17,5 % Βαθμού 3 και 1,7 % Βαθμού 4) και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 4,0 % των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 2,8 % των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει 1,1 % εμπύρετη ουδετεροπενία και 1,7 % ουδετεροπενικές λοιμώξεις. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd στη μελέτη IMROZ, αναφέρθηκε ουδετεροπενία ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 87,5 % των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 30 % των ασθενών, με την ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 να έχει αναφερθεί ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 54,4 % των ασθενών (με 35,7 % Βαθμού 3 και 18,6 % Βαθμού 4) και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 30 % των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές έχουν παρατηρηθεί στο 12,5 % των ασθενών και περιλάμβαναν 2,3 % εμπύρετη ουδετεροπενία και 10,6 % ουδετεροπενική λοίμωξη. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου στη μελέτη GMMG-HD7, αναφέρθηκε ουδετεροπενία ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 30,9% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 16,1% των ασθενών, με την ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 να έχει αναφερθεί ως μη

φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 5,9% των ασθενών (με 3,1% Βαθμού 3 και 2,8% Βαθμού 4) και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 16,1% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται περιοδική παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του SARCLISA. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστερήσεων της δόσης του SARCLISA και χρήσης παραγόντων διέγερσης αποικιών (π.χ., G-CSF) για την άμβλυνση του κινδύνου ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.2).

- (1) Οι αιματολογικές εργαστηριακές τιμές καταγράφηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο εάν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας και/ή τροποποίηση της δόσης και/ή πληρούσαν κριτήριο σοβαρότητας.

Λοίμωξη

Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων βαθμού ≥ 3 , κυρίως πνευμονία, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και βρογχίτιδας, έχει εμφανιστεί με το SARCLISA (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που λαμβάνουν SARCLISA θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης και θα πρέπει να ξεκινάει η κατάλληλη καθιερωμένη θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντιβακτηριακής και αντικής προφύλαξης (όπως η προφύλαξη από τον έρπητα ζωστήρα) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Στην ICARIA-MM, συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPMs) αναφέρθηκαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 52,44 μηνών σε 10 ασθενείς (6,6 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd και σε 3 ασθενείς (2 %) που έλαβαν θεραπεία με Pd. Οι SPM ήταν καρκίνοι του δέρματος σε 6 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd και σε 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Pd, συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος σε 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd (ένας ασθενής είχε επίσης κάποιο καρκίνο του δέρματος) και αιματολογική κακοήθεια (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) σε 1 ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Isa-Pd (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση της νέας κακοήθειας, εκτός από δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd. Ο ένας ασθενής εμφάνισε μεταστατικό μελάνωμα και ο άλλος εμφάνισε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Στη μελέτη IKEMA, σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 56,61 μηνών, SPMs αναφέρθηκαν σε 18 ασθενείς (10,2 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 10 ασθενείς (8,2 %) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Οι SPMs ήταν καρκίνοι του δέρματος σε 13 ασθενείς (7,3 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 4 ασθενείς (3,3 %) που έλαβαν θεραπεία με Kd, συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος σε 7 ασθενείς (4,0 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 6 ασθενείς (4,9 %) που έλαβαν θεραπεία με Kd και αιματολογική κακοήθεια (οξεία μυελογενής λευχαιμία) σε 1 ασθενή (0,8 %) στην ομάδα Kd. Για 1 ασθενή (0,6 %) στην ομάδα Isa-Kd, η αιτιολογία της SPM ήταν άγνωστη. Δύο ασθενείς (1,1 %) στην ομάδα Isa-Kd και ένας ασθενής (0,8 %) στην ομάδα Kd είχαν καρκίνο του δέρματος και συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με καρκίνο του δέρματος συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος. Οι συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος διαγνώστηκαν εντός 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας σε 3 ασθενείς (1,7 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 2 ασθενείς (1,6 %) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Στη μελέτη IMROZ, σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 59,73 μηνών, SPMs αναφέρθηκαν σε 42 ασθενείς (16,0 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd (0,041 συμβάντα ανά ασθενοέτος) και σε 16 ασθενείς (8,8 %) που έλαβαν θεραπεία με VRd (0,026 συμβάντα ανά ασθενοέτος). Οι SPMs ήταν καρκίνοι του δέρματος σε 22 ασθενείς (8,4 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd και σε 7 ασθενείς (3,9 %) που έλαβαν θεραπεία με VRd, συμπαγείς όγκοι εκτός καρκίνου του δέρματος σε 17 ασθενείς (6,5 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd και σε 7 ασθενείς (3,9 %) που έλαβαν θεραπεία με VRd και αιματολογική κακοήθεια σε 3 ασθενείς (1,1 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd και σε 2 ασθενείς (1,1 %) που έλαβαν θεραπεία με VRd. Οι ασθενείς με SPM καρκίνου του δέρματος συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος, εκτός από έναν ασθενή σε κάθε ομάδα θεραπείας. SPMs με θανατηφόρο έκβαση αναφέρθηκαν σε 6 ασθενείς (2,3 %)

που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του δέρματος, κακώθες μελάνωμα, πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος, πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα, ορθοκολικός καρκίνος και αδενοκαρκίνωμα του ορθού) και σε 2 ασθενείς (1,1 %) που έλαβαν θεραπεία με VRd (μεταστάσεις στο περιτόναιο και αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου). Στη μελέτη GMMG-HD7, κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, της θεραπείας εντατικοποίησης και της παρακολούθησης για ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε δευτερεύουσα τυχαιοποίηση, SPMs αναφέρθηκαν σε 2 ασθενείς (0,6%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd και 4 ασθενείς (1,2%) που έλαβαν θεραπεία με VRd. Οι SPMs ήταν καρκίνος του δέρματος σε 1 ασθενή (0,3%) που έλαβε θεραπεία με VRd, συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος σε 1 ασθενή (0,3%) που έλαβε θεραπεία με Isa-VRd και σε 2 ασθενείς (0,6%) που έλαβαν θεραπεία με VRd και αιματολογικές κακοήθειες σε 1 ασθενή (0,3%) που έλαβε θεραπεία με Isa-VRd και 1 ασθενή (0,3%) που έλαβε θεραπεία με VRd. Η συνολική επίπτωση των SPMs στο σύνολο των ασθενών που εκτέθηκαν στο SARCLISA είναι 6,1 %. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της IMWG για την εμφάνιση SPMs και την έναρξη της θεραπείας, όπως ενδείκνυται.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου λύσης όγκου (TLS) σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Επίδραση στους ορολογικούς ελέγχους (έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης)

Το isatuximab συνδέεται στο CD38 στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετική έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs). Αυτή η επίδραση στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του SARCLISA. Για την αποφυγή πιθανών προβλημάτων με τη μετάγγιση RBC, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SARCLISA θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσδιορισμό της ομάδας αίματος και δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων (screening) πριν από την πρώτη έγχυση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού πριν από την έναρξη της θεραπείας με SARCLISA σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Εάν η θεραπεία με SARCLISA έχει ήδη ξεκινήσει, θα πρέπει να ενημερωθεί η τράπεζα αίματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τον θεωρητικό κίνδυνο αιμόλυσης. Αν απαιτείται επείγοντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/Rh-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάππα που μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M πρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια του προσδιορισμού της πλήρους ανταπόκρισης σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάππα. Για τον καθορισμό της επίδρασης εξετάστηκαν είκοσι δύο ασθενείς στο σκέλος του Isa-Pd που πληρούσαν τα κριτήρια για πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) και είχαν μόνο υπολειμματική θετικότητα στη δοκιμασία ανοσοκαθήλωσης. Τα δείγματα ορού από αυτούς τους ασθενείς εξετάστηκαν με φασματογραφία μάζας για τον διαχωρισμό του σήματος του isatuximab από το σήμα της M πρωτεΐνης του μυελώματος. Στο σκέλος Isa-Kd, από τους 27 ασθενείς που εντοπίστηκαν με πιθανή επίδραση και εξετάστηκαν με φασματογραφία μάζας στο επίπεδο ευαισθησίας της δοκιμασίας ανοσοκαθήλωσης (25 mg/dL), 15 ασθενείς με μη πλήρη ανταπόκριση (non-CR) σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανταπόκρισης (IRC) δεν εμφάνισαν ανιχνεύσιμη υπολειμματική M πρωτεΐνη του μυελώματος. Μεταξύ αυτών των 15 ασθενών, 11 ασθενείς είχαν πλασματοκύτταρα < 5 % στον μυελό των οστών. Αυτό δείχνει ότι 11 επιπλέον ασθενείς από τους 179 ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd (6,1 %) θα μπορούσαν να έχουν CR ως βέλτιστη ανταπόκριση οδηγώντας σε πιθανό ποσοστό CR 45,8 % (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα στον πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας ≥ 85 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε mL πυκνού διαλύματος προς έγχυση isatuximab, το οποίο ισοδυναμεί με 0,1 mg/kg σωματικού βάρους.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το isatuximab δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης ή του carfilzomib ή της βορτεζομίμπης ή της λεναλιδομίδης, ή αντιστρόφως.

Επίδραση σε ορολογικούς ελέγχους

Επειδή η πρωτεΐνη CD38 εκφράζεται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το isatuximab, ένα anti-CD38 αντίσωμα, μπορεί να επηρεάσει τους ορολογικούς ελέγχους της τράπεζας αίματος με δυνητικά ψευδώς θετικές αντιδράσεις στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (έμμεσες δοκιμασίες Coombs), τις δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων (screening), τις δοκιμασίες ταυτοποίησης αντισωμάτων και τις δοκιμασίες διασταύρωσης αντι-ανθρώπινης σφαιρίνης (AHG) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με isatuximab (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του isatuximab, ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μέθοδοι. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT.

Επίδραση στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωσης

Το isatuximab μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών της νόσου (Μ πρωτεΐνης) και θα μπορούσε να επηρεάσει την ακριβή ταξινόμηση της ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG) (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με εμμένουσα πολύ καλή μερική ανταπόκριση, όπου υπάρχει υποψία επηρεασμού από το isatuximab, εξετάστε το ενδεχόμενο να χρησιμοποιήσετε μια επικυρωμένη, ειδική για το isatuximab, δοκιμασία IFE για να διακρίνετε το isatuximab από τυχόν υπολειπόμενη ενδογενή Μ πρωτεΐνη στον ορό του ασθενούς, για να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός μίας πλήρους ανταπόκρισης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με isatuximab θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του isatuximab σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το isatuximab. Είναι γνωστό ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G1 διαπερνούν τον πλακούντα μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Δεν συνιστάται η χρήση του isatuximab σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το isatuximab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες λίγες ημέρες μετά τη γέννηση και στη συνέχεια η συγκέντρωσή τους μειώνεται σε χαμηλά επίπεδα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη σύντομη αυτή περίοδο αμέσως μετά τη γέννηση. Για αυτή τη συγκεκριμένη περίοδο, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το isatuximab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Στη συνέχεια, το isatuximab θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν χρειάζεται από κλινική άποψη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο και σε ζώα για τον προσδιορισμό της δυνητικής επίδρασης του isatuximab στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3).

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το isatuximab, ανατρέξτε στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το SARCLISA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί κόπωση και ζάλη σε ασθενείς που λαμβάνουν SARCLISA και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων. Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, ανατρέξτε στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στη μελέτη ICARIA-MM, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20 %) είναι ουδετεροπενία (46,7 %), αντιδράσεις στην έγχυση (38,2 %), πνευμονία (30,9 %), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (28,3 %), διάρροια (25,7 %) και βρογχίτιδα (23,7 %). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 61,8 % των ασθενών που έλαβαν Isa-Pd. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πνευμονία (25,7 %) και εμπύρετη ουδετεροπενία (6,6 %). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 7,2 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd. Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 7,9 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd (αυτές που εμφανίστηκαν σε πάνω από 1 % των ασθενών ήταν πνευμονία στο 1,3 % των ασθενών και άλλες λοιμώξεις στο 2,0 % των ασθενών).

Στη μελέτη IKEMA, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20 %) είναι αντιδράσεις στην έγχυση (45,8 %), υπέρταση (36,7 %), διάρροια (36,2 %), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (36,2 %), πνευμονία (28,8 %), κόπωση (28,2 %), δύσπνοια (27,7 %), αϋπνία (23,7 %), βρογχίτιδα (22,6 %) και οσφυαλγία (22,0 %). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 59,3 % των ασθενών που έλαβαν Isa-Kd. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (21,5 %). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 8,5 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 3,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd (αυτές που εμφανίστηκαν σε πάνω από 1 % των ασθενών ήταν πνευμονία και καρδιακή ανεπάρκεια, αμφότερες σε 1,1 % των ασθενών).

Στη μελέτη IMROZ, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20 %) είναι διάρροια (54,8 %), περιφερική αισθητική νευροπάθεια (54,4 %), πνευμονία (39,9 %), καταρράκτης (38,0 %), δυσκοιλιότητα (35,7 %), κόπωση (34,6 %), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (34,2 %), περιφερικό οίδημα (32,7 %), ουδετεροπενία (30,0 % ως ανεπιθύμητη ενέργεια), αντίδραση στην έγχυση (23,6 %), αϋπνία (22,4 %), Covid-19 (22,4 %), οσφυαλγία (22,1 %), βρογχίτιδα (22,1 %)

και εξασθένιση (21,7 %). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 70,7 % των ασθενών που έλαβαν Isa-VRd. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (29,7 %, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από Covid-19). Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE Βαθμού 5) αναφέρθηκαν στο 11 % των ασθενών με Isa-VRd, συμπεριλαμβανομένων των λοιμωδών ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) Βαθμού 5 που εμφανίστηκαν στο 6,5 % των ασθενών. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 22,8 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd.

Στη μελέτη GMMG-HD7, κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) είναι πολυνευροπάθεια (18,8%), ουδετεροπενία (16,1%) και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (12,4%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 35,2% των ασθενών που έλαβαν Isa-VRd. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πνευμονία (3,6%), πυρεξία (3,3%) και διάρροια (2,1%). Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE Βαθμού 5) αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd (λόγω COVID-19, πνευμονίας από ιό γρίπης, σηπτικής καταπληξίας και ενδοκρανιακής αιμορραγίας, κάθε μία αναφέρθηκε σε 0,3% των ασθενών). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται χρησιμοποιώντας τους όρους των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI, του COSTART και του MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), «μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)». Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1) και μετά την εμπορική κυκλοφορία.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Προτιμώμενος Όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (N = 244)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^{a b}	Πολύ συχνές	34,8 %	27,9 %
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Πολύ συχνές	40,2 %	3,3 %
	Βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	20,9 %	3,7 %
	Έρπης ζωστήρας	Συχνές	2,5 %	0,4 %
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη	Καρκίνος του δέρματος	Συχνές	4,9 %	1,6 %

καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)^c	Συμπαγής όγκος (μη καρκίνος του δέρματος)	Συχνές	2,9 %	1,6 %
	Αιματολογική κακοήθεια	Όχι συχνές	0,4 %	0,4 %
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	52,5 %	51,6 %
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	12,7 %	11,9 %
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	7,4 %	7,4 %
	Αναιμία	Συχνές	6,1 %	4,5 %
	Λεμφοπενία	Μη γνωστής συχνότητας	—	—
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση ^d	Όχι συχνές	0,3 %	0,3 %
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	11,5 %	1,2 %
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	5,7 %	2,5 %
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	25,8 %	5,7 %
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	34,0 %	2,5 %
	Ναυτία	Πολύ συχνές	22,1 %	0 %
	Έμετος	Πολύ συχνές	14,8 %	0,8 %
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	4,9 %	0 %
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση ^b	Πολύ συχνές	39,3 %	2,0 %

^a Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, πνευμονία, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο,

πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία ιογενής, πνευμονία βακτηριακή, λοίμωξη από αιμόφιλο, λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από μύκητες και πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*.

^b Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

^c Με βάση τις συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας της μελέτης και κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία.

^d Βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την εμπορική κυκλοφορία.

Πίνακας 6^a: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Προτιμώμενος Όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (N = 177)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^{b c}	Πολύ συχνές	28,8 %	20,9 %
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Πολύ συχνές	36,2 %	3,4 %
	Βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	22,6 %	2,3 %
	Έρπης ζωστήρας	Συχνές	2,3 %	0,6 %
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) ^d	Καρκίνοι του δέρματος	Συχνές	7,3 %	1,7 %
	Συμπαγείς όγκοι (μη καρκίνοι του δέρματος)	Συχνές	4,0 %	3,4 %
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές	5,1 %	4,5 %
	Ουδετεροπενία	Συχνές	4,5 %	4,0 %
	Θρομβοπενία	Συχνές	2,8 %	2,3 %
	Λεμφοπενία	Μη γνωστής συχνότητας	—	—
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση ^e	Όχι συχνές	0,3 %	0,3 %
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Πολύ συχνές	36,7 %	20,3 %
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	27,7 %	5,1 %
	Βήχας	Πολύ συχνές	19,8 %	0 %
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	36,2 %	2,8 %
	Έμετος	Πολύ συχνές	15,3 %	1,1 %
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της θέσης χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	28,2 %	3,4 %
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και	Αντίδραση στην έγχυση ^c	Πολύ συχνές	45,8 %	0,6 %

επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
--	--	--	--	--

^a Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 07 Φεβρουαρίου 2020. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης = 20,73 μήνες.

^b Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από λεγιονέλλα, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, ιογενής πνευμονία και πνευμονική σήψη.

^c Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

^d Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 07 Φεβρουαρίου 2023. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης = 56,61 μήνες. Με βάση τις συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας της μελέτης και κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία.

^e Βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την εμπορική κυκλοφορία.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση και έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Κατηγορία / Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (N = 336)	
			Οποιοδήποτε βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Προτιμώμενος όρος				
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^a	Πολύ συχνές	34,2 %	24,1 %
	Βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	22,6 %	3,0 %
	Covid-19	Πολύ συχνές	19,9 %	1,2 %
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Καρκίνος του δέρματος	Συχνές	8,0 %	2,7 %
	Συμπαγής όγκος (μη καρκίνος του δέρματος)	Συχνές	5,7 %	3,6 %
	Αιματολογική κακοήθεια	Όχι συχνές	0,9 %	0,3 %
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	28,0 %	27,1 %
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	13,4 %	10,7 %
	Αναιμία	Συχνές	6,3 %	2,7 %
	Λεμφοπενία	Μη γνωστής συχνότητας	—	—
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση	Όχι συχνές	0,3 %	0,3 %
Διαταραχές του οφθαλμού	Καταρράκτης	Πολύ συχνές	36,0 %	13,1 %
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	56,8 %	8,3 %
	Έμετος	Συχνές	9,5 %	0,3 %
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	32,7 %	6,5 %
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση	Πολύ συχνές	27,4 %	0,6 %

^a Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: Άτυπη πνευμονία, Βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, Πνευμονία από Covid-19, Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, Πνευμονία, Βακτηριακή πνευμονία, Πνευμονία από αιμόφιλο, Πνευμονία από ιό της γρίπης, Πνευμονία από κλεμπσιέλλα, Πνευμονία από λεγιονέλλα, Πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, Πνευμονία από ψευδομονάδα, Πνευμονία από συγκυτιακό ιό του αναπνευστικού συστήματος, Ιογενή πνευμονία, Πνευμονική σήψη, Φυματίωση.

MedDRA 26.0

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση και έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (N=330)	
			Οποιοδήποτε βαθμού	Βαθμού ≥3
Προτιμώμενος όρος				
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^{a b}	Συχνές	5,5%	4,8%
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Συμπαγείς όγκοι (μη καρκίνοι του δέρματος)	Όχι συχνές	0,3%	0,3%
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	16,1%	16,1%
	Αναιμία	Συχνές	3,6%	3,6%
	Θρομβοπενία	Συχνές	4,5%	4,5%
	Λεμφοπενία	Συχνές	3,3%	3,3%
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση	Όχι συχνές	0,3%	0,3%
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Συχνές	7,3%	7,3%
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση ^b	Πολύ συχνές	12,7%	0,9%

^a Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: Πνευμονία, πνευμονία από ιό γρίπης, άτυπη πνευμονία, πνευμονία από μύκητες.

^b Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις στην έγχυση

Στη μελέτη ICARIA-MM, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 58 ασθενείς (38,2 %) που έλαβαν θεραπεία με SARCLISA. Όλοι οι ασθενείς με αντιδράσεις στην έγχυση, τις εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της 1^{ης} έγχυσης του SARCLISA, ενώ 3 ασθενείς (2,0 %) εμφάνισαν επίσης αντιδράσεις στην έγχυση κατά τη 2^η έγχυση και 2 ασθενείς (1,3 %) κατά την 4^η έγχυση. Αντιδράσεις στη έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 3,9 %, Βαθμού 2 στο 31,6 %, Βαθμού 3 στο 1,3 % και Βαθμού 4 στο 1,3 % των ασθενών. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 98 % των εγχύσεων. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση

Βαθμού 3 ή 4 περιελάμβαναν δύσπνοια, υπέρταση και βρογχόσπασμο. Η επίπτωση της προσωρινής διακοπής της έγχυσης λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 28,9 %. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης ήταν 55 λεπτά.

Διακοπή της θεραπείας λόγω αντίδρασης στην έγχυση αναφέρθηκε στο 2,6 % των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε Isa-Pd.

Στη μελέτη IKEMA, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 81 ασθενείς (45,8 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Αντιδράσεις στην έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 13,6 %, Βαθμού 2 στο 31,6 % και Βαθμού 3 στο 0,6 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 73,8 % των επεισοδίων στους ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd και σε πάνω από 2 ημέρες στο 2,5 % των επεισοδίων στους ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση Βαθμού 3 περιελάμβαναν δύσπνοια και υπέρταση. Το ποσοστό των ασθενών με προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 29,9 %. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab ήταν 63 λεπτά. Η θεραπεία με isatuximab διεκόπη στο 0,6 % των ασθενών λόγω αντιδράσεων στην έγχυση.

Στη μελέτη IMROZ, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 63 ασθενείς (24,0 %) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd. IRs Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 1,9 %, Βαθμού 2 στο 21,3 %, Βαθμού 3 στο 0,4 % και Βαθμού 4 στο 0,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd. Οι IRs ξεκίνησαν την ημέρα της έγχυσης σε όλους τους ασθενείς, κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του SARCLISA, και υποχώρησαν την ίδια ημέρα στο 97,3 % των ασθενών. Όλες οι IRs υποχώρησαν. Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRs Βαθμού 3 ή 4 περιλάμβαναν υπέρταση, βρογχόσπασμο και υποξία. Το ποσοστό των ασθενών με προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 20,9 %. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab ήταν 66,0 λεπτά. Το isatuximab διακόπηκε στο 0,8 % των ασθενών λόγω αντιδράσεων στην έγχυση.

Στη μελέτη GMMG-HD7, κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 42 ασθενείς (12,7%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd. Στη μελέτη δεν καταγράφηκαν οι αντιδράσεις στην έγχυση Βαθμού 1. Αντιδράσεις στην έγχυση Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 11,8%, Βαθμού 3 στο 0,6% και Βαθμού 4 στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση απέδραμαν. Το ποσοστό των ασθενών με προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 7,6%. Η θεραπεία με isatuximab διεκόπη οριστικά στο 0,3 % των ασθενών λόγω αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Λοιμώξεις

Στη μελέτη ICARIA-MM, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 42,8 %. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το βαθμό 3 να καταγράφεται στο 21,7 % των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με το 16,1 % των ασθενών της ομάδας Pd, και με το βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,3 % των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με το 2,7 % των ασθενών της ομάδας Pd. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω λοίμωξης αναφέρθηκε στο 2,6 % των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με 5,4 % των ασθενών της ομάδας Pd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 3,3 % των ασθενών της ομάδας Isa-Pd και στο 4,0 % των ασθενών της ομάδας Pd. Στη μελέτη IKEMA, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 38,4 %. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το Βαθμό 3 να καταγράφεται στο 15,8 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με το 10,7 % στην ομάδα Kd και με το Βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,4 % των ασθενών της ομάδας Isa-Kd σε σύγκριση με το 2,5 % στην ομάδα Kd. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά λόγω λοίμωξης στο 2,8 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με το 4,9 % στην ομάδα Kd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 2,3 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 0,8 % των ασθενών στην ομάδα Kd. Στη μελέτη IMROZ, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 και άνω ήταν 44,9 % στην ομάδα Isa-VRd και 38,1 % στην ομάδα VRd. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με τον Βαθμό 3 να καταγράφεται στο 25,1 % των ασθενών της ομάδας Isa-VRd σε σύγκριση με το 15,5 % των ασθενών της ομάδας VRd, τον Βαθμό 4 στο 2,3 % των ασθενών της ομάδας Isa-VRd σε σύγκριση με το 3,9 % των ασθενών της ομάδας VRd. Πνευμονία Βαθμού 5, με βάση τον προτιμώμενο όρο, εμφανίστηκε στο 1,5 % των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd σε σύγκριση με το 1,1 % στην ομάδα VRd. Οριστική διακοπή της

θεραπείας λόγω λοίμωξης αναφέρθηκε στο 8,4 % των ασθενών της ομάδας Isa-VRd σε σύγκριση με 9,4 % των ασθενών της ομάδας VRd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 6,5 % των ασθενών της ομάδας Isa-VRd και στο 4,4 % των ασθενών της ομάδας VRd. Στη μελέτη GMMG-HD7, κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 και άνω ήταν 13% στην ομάδα Isa-VRd και 10,1% στην ομάδα VRd. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με περιστατικά Βαθμού ≥ 3 να αναφέρονται στο 3,9% των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd σε σύγκριση με το 2,1% στην ομάδα VRd. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω λοίμωξης αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών της ομάδας Isa-VRd σε σύγκριση με 0,9% των ασθενών της ομάδας VRd. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες για υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, αναφέρθηκε ο έρπητας ζωστήρας στο 2,0 % των ασθενών. Στην ICARIA-MM, η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα ήταν 4,6 % στην ομάδα Isa-Pd σε σύγκριση με 0,7 % στην ομάδα Pd και στην IKEMA, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,3 % στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 1,6 % στην ομάδα Kd. Σε κλινικές μελέτες για το νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, έρπητας ζωστήρας αναφέρθηκε στο 3,3 % των ασθενών. Στη μελέτη IMROZ, η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν 5,7 % στην ομάδα Isa-VRd σε σύγκριση με 5,5 % στην ομάδα VRd. Στη μελέτη GMMG-HD7, κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν 0,9% στην ομάδα Isa-VRd σε σύγκριση με 0,3% στην ομάδα VRd.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη IKEMA, καρδιακή ανεπάρκεια (περιλαμβάνονται καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και πνευμονικό οίδημα) αναφέρθηκε στο 7,3 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd (4,0 % Βαθμού ≥ 3) και στο 6,6 % των ασθενών στην ομάδα Kd (4,1 % Βαθμού ≥ 3). Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 4,0 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 3,3 % των ασθενών στην ομάδα Kd. Καρδιακή ανεπάρκεια με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd, ενώ δεν αναφέρθηκε στην ομάδα Kd (βλ. τρέχουσες πληροφορίες συνταγογράφησης για το carfilzomib).

Αιματολογικές εργαστηριακές τιμές

Πίνακας 9: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (ICARIA-MM)

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη n(%) (N = 152)			Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη n(%) (N = 147)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Ουδετεροπενία	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Λεμφοπενία	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Θρομβοπενία	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Ο παρνομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

Πίνακας 10: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη έναντι carfilzomib και δεξαμεθαζόνης (IKEMA)

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη % (N = 177)			Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη % (N = 122)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	99,4	22,0	0	99,2	19,7	0
Ουδετεροπενία	54,8	17,5	1,7	43,4	6,6	0,8
Λεμφοπενία	94,4	52,0	16,9	95,1	43,4	13,9
Θρομβοπενία	94,4	18,6	11,3	87,7	15,6	8,2

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

Πίνακας 11: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με βορτεζομίπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι βορτεζομίπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (IMROZ και TCD13983)

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + βορτεζομίπη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (N = 336)			Βορτεζομίπη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (N = 181)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	99,1 %	15,8 %	0 %	97,8 %	16,0 %	0 %
Λεμφοπενία	96,1 %	45,5 %	18,5 %	92,3 %	37,6 %	15,5 %
Θρομβοπενία	94,6 %	16,7 %	14,6 %	84,5 %	19,3 %	8,3 %
Ουδετεροπενία	86,9 %	35,4 %	17,3 %	80,1 %	28,2 %	8,8 %

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

Έκδοση CTCAE: 4.03.

Πίνακας 12: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με βορτεζομίπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι βορτεζομίπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου (GMMG-HD7)

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + βορτεζομίπη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (N=330)			Βορτεζομίπη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (N=328)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	80,0%	1,6%	0%	79,7%	0,9%	0%
Ουδετεροπενία	30,9%	3,1%	2,8%	22,9	2,5%	1,9%
Λεμφοπενία	54,4%	15,6%	2,2%	67,4%	18,7%	5,1%
Θρομβοπενία	21,6%	0,6%	0,9%	20,3%	0,3%	0%

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από το σύνολο των ασθενών στις κλινικές μελέτες του SARCLISA, το 42,7 % (763 ασθενείς) ήταν κάτω των 65 ετών, το 43,2 % (772 ασθενείς) ήταν 65-74 ετών και το 14,1 % (252 ασθενείς) ήταν 75 ετών και άνω. Παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των μεγαλύτερων και των μικρότερων ηλικιακών ομάδων. TEAE Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν στο 64,7 % των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, στο 79,7 % των ασθενών ηλικίας 65-74 ετών και στο 76,6 % των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, και TEAE Βαθμού 5 αναφέρθηκαν στο 5,6 % των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, στο 7,5 % των ασθενών ηλικίας 65-74 ετών και στο 12,3 % των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Σοβαρά TEAE αναφέρθηκαν στο 46,7 % των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, στο 59,3 % των ασθενών ηλικίας 65-74 ετών και στο 61,1 % των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. TEAE που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 6,4 % των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, στο 14,4 % των ασθενών ηλικίας 65-74 ετών και στο 15,9 % των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω.

Στη μελέτη IMROZ, TEAE Βαθμού 5 δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών, αναφέρθηκαν στο 10,7 % των ασθενών ηλικίας 65-74 ετών και στο 13,2 % των ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Στη μελέτη GMMG-HD7, συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς ηλικίας έως 70 ετών. Κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, TEAE Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν στο 59,7% των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών και στο 77,8% των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω. TEAE που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 1,6% των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών και στο 8,3% των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω και TEAE Βαθμού 5 αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών και στο 2,8% των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω.

Ανοσογονικότητα

Σε 9 κλινικές μελέτες (N=1.023) στο υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (RRMM) με isatuximab ως μονοθεραπεία και ως θεραπεία συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένων της μελέτης ICARIA-MM και της μελέτης IKEMA, η επίπτωση επαγόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) ήταν < 2 %. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση των ADA στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του isatuximab. Σε 3 κλινικές μελέτες (N=383) στο νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα (NDMM) με isatuximab σε θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, συμπεριλαμβανομένης της IMROZ και της GMMG-HD7, η επίπτωση ADA κυμαινόταν από 9,1 % έως 21,6 %. Στη μελέτη IMROZ και στη μελέτη GMMG-HD7, στο 60% (15 από τις 25) και στο 50% (4 από τις 8) των περιπτώσεων, αντίστοιχα, τα επαγόμενα από τη θεραπεία ADA ήταν εξουδετερωτικά. Στο NDMM, παρατηρήθηκε τάση για χαμηλότερη έκθεση στους ασθενείς που ήταν θετικοί σε ADA. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση των ADA στην αποτελεσματικότητα του isatuximab. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια λόγω της μικρής υποομάδας των ασθενών που ήταν θετικοί σε ADA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φάσης 2 μελέτη μονού σκέλους που διεξήχθη σε 67 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή οξεία μυελογενή λευχαιμία, όλες οι αξιολογήσιμες για ασφάλεια, ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν στο 79,1 % των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) Βαθμού ≥ 3 που εμφανίστηκαν σε > 10 % των ασθενών περιλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (41,8 %), σηπτικό σοκ (11,9 %) και στοματίτιδα (10,4 %). Η προσθήκη SARCLISA σε τυπικές χημειοθεραπείες δεν τροποποίησε το αναμενόμενο προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε με τις τυπικές χημειοθεραπείες σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό και ήταν σύμφωνη με το προφίλ ασφαλείας του isatuximab για ενήλικες με πολλαπλό μυέλωμα στις μελέτες ICARIA και IKEMA (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία με το isatuximab σε κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβιες δόσεις isatuximab έως 20 mg/kg.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με SARCLISA. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθείστε τον ασθενή για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και λάβετε αμέσως όλα τα κατάλληλα μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FC02.

Μηχανισμός δράσης

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα προερχόμενο από IgG1, το οποίο συνδέεται σε έναν ειδικό εξωκυττάριο επίτοπο του υποδοχέα CD38. Το CD38 είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

In vitro, το isatuximab δρα μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από την Fc της IgG όπως: εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP) και εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDC). Επιπλέον, το isatuximab μπορεί επίσης να προκαλέσει θάνατο των κυττάρων του όγκου προκαλώντας απόπτωση μέσω ενός μηχανισμού που δεν εξαρτάται από την Fc.

In vitro, το isatuximab αναστέλλει την ενζυμική δράση του CD38 η οποία καταλύει τη σύνθεση και την υδρόλυση της κυκλικής ADP-ριβόζης (cADPR), ενός παράγοντα κινητοποίησης του ασβεστίου. Το isatuximab αναστέλλει την παραγωγή cADPR από το εξωκυττάριο νικοτιναμίδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD) στα κύτταρα πολλαπλού μυελώματος.

In vitro, το isatuximab μπορεί να ενεργοποιήσει τα NK κύτταρα επί απουσίας νεοπλασματικών κυττάρων-στόχων θετικών στο CD38.

In vivo, παρατηρήθηκε μείωση του απόλυτου αριθμού του συνόλου των CD16⁺ και CD56⁺ NK κυττάρων, των CD19⁺ B-κυττάρων, των CD4⁺ T-κυττάρων και T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) στο περιφερικό αίμα ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με isatuximab.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, η μονοθεραπεία με SARCLISA οδήγησε σε κλωνική επέκταση του φάσματος των υποδοχέων T-κυττάρων, ενδεικτική επίκτητης ανοσολογικής ανταπόκρισης.

Ο συνδυασμός isatuximab και πομαλιδομίδης *in vitro* ενισχύει την κυτταρική λύση των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος που εκφράζουν το CD38 από δραστικά κύτταρα (ADCC), καθώς και με άμεση θανάτωση των κυττάρων του όγκου σε σύγκριση με εκείνη του isatuximab μεμονωμένα. Ζωικά πειράματα *in vivo* στα οποία χρησιμοποιήθηκε ανθρώπινο μοντέλο ξενομοσχεύματος πολλαπλού μυελώματος σε ποντικούς έδειξαν ότι ο συνδυασμός isatuximab και πομαλιδομίδης οδηγεί σε ενισχυμένη αντινεοπλασματική δράση σε σύγκριση με τη δράση του isatuximab ή της πομαλιδομίδης μεμονωμένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα

ICARIA-MM (EFC14335)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην ICARIA-MM (EFC14335), μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας ή εντός 60 ημερών μετά το τέλος της. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο αποκλείστηκαν.

Συνολικά 307 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-Pd, 154 ασθενείς) ή πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd, 153 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 ημερών έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Η πομαλιδομίδη 4 mg χορηγήθηκε από του στόματος μία φορά την ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη (χορηγούμενη από του στόματος/ενδοφλεβίως) 40 mg (20 mg για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών) χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, με ορισμένες μικρές διαφορές. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος 3686) και το 19,9 % των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 35,7 % των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 45,1 % των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 1 στο 53,9 % των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 44,4 % των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης και 2 στο 10,4 % των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 10,5 % των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 10,4 % των ασθενών στο σκέλος του isatuximab έναντι 10,5 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης εντάχθηκαν στη μελέτη με ιστορικό ΧΑΠ ή άσθματος και 38,6 % έναντι 33,3 % των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min/1,73 m²) εντάχθηκαν στο σκέλος του isatuximab έναντι του σκέλους του φαρμάκου σύγκρισης, αντίστοιχα. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν I στο 37,5 % (41,6 % στο σκέλος του isatuximab και 33,3 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), II στο 35,5 % (34,4 % στο σκέλος του isatuximab και στο 36,6 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και III στο 25,1 % (22,1 % στο σκέλος του isatuximab και στο 28,1 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών. Συνολικά, το 19,5 % των ασθενών (15,6 % στο σκέλος του isatuximab και 23,5 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη, del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 12,1 % (9,1 % στο σκέλος του isatuximab και 15,0 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), στο 8,5 % (7,8 % στο σκέλος του isatuximab και 9,2 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και στο 1,6 % (0,6 % στο σκέλος του isatuximab και 2,6 % στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών, αντίστοιχα.

Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 3 (εύρος 211). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και το 56,4 % των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλειοψηφία των ασθενών (92,5 %) ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, το 75,9 % σε αναστολέα πρωτεασώματος και το 72,6 % σε αμφότερες τις θεραπείες με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και αναστολέα πρωτεασώματος και το 59 % των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή θεραπείας.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 41,0 εβδομάδες στην ομάδα Isa-Pd σε σύγκριση με 24,0 εβδομάδες στην ομάδα Pd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ICARIA-MM. Η βελτίωση της PFS αντιπροσώπευε 40,4 % μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία Isa-Pd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 13 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS στις Εικόνες 1 και 2:

Πίνακας 13: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 154	Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 153
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^{a b}		
Διάμεση (μήνες) [95 % CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Αναλογία κινδύνου ^c [95 % CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) ^e	0,0010	
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης^d Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95 % CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95 %]	2,795 [1,715-4,562]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^e	< 0,0001	
Απόλυτα πλήρης ανταπόκριση (sCR) + Πλήρης ανταπόκριση (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 154	Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 153
VGPR ή καλύτερη n(%) [95 % CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95 %]	5,026 [2,514-10,586]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel- Haenszel) ^c	< 0,0001	
Διάρκεια Ανταπόκρισης ^{f *} Διάμεση τιμή σε μήνες [95 % CI] ^g	13,27 [10,612-ΔΕ]	11,07 [8,542-ΔΕ]

^a Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική ανασκόπηση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

^b Για τους ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου ή θάνατο πριν από την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων για την ανάλυση ή την ημερομηνία έναρξης της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα πραγματοποιήθηκε περικοπή κατά την ημερομηνία της τελευταίας έγκυρης αξιολόγησης της νόσου που δεν ανέδειξε εξέλιξη της νόσου και διεξήχθη πριν από την έναρξη της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα (εάν υφίστατο) ή την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο.

^c Διαστρωμάτωση με βάση την ηλικία (< 75 ετών έναντι ≥ 75 ετών) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2 ή 3 έναντι > 3) σύμφωνα με το IRT.

^d Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

^e Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^f Η διάρκεια της θεραπείας καθορίστηκε για τους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ≥ PR (93 ασθενείς στο σκέλος του isatuximab και 54 ασθενείς στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης). Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

^g Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowley.

*Ημερομηνία περικοπής 11 Οκτωβρίου 2018. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης = 11,60 μήνες. HR < 1 ευνοεί το σκέλος Isa-Pd.

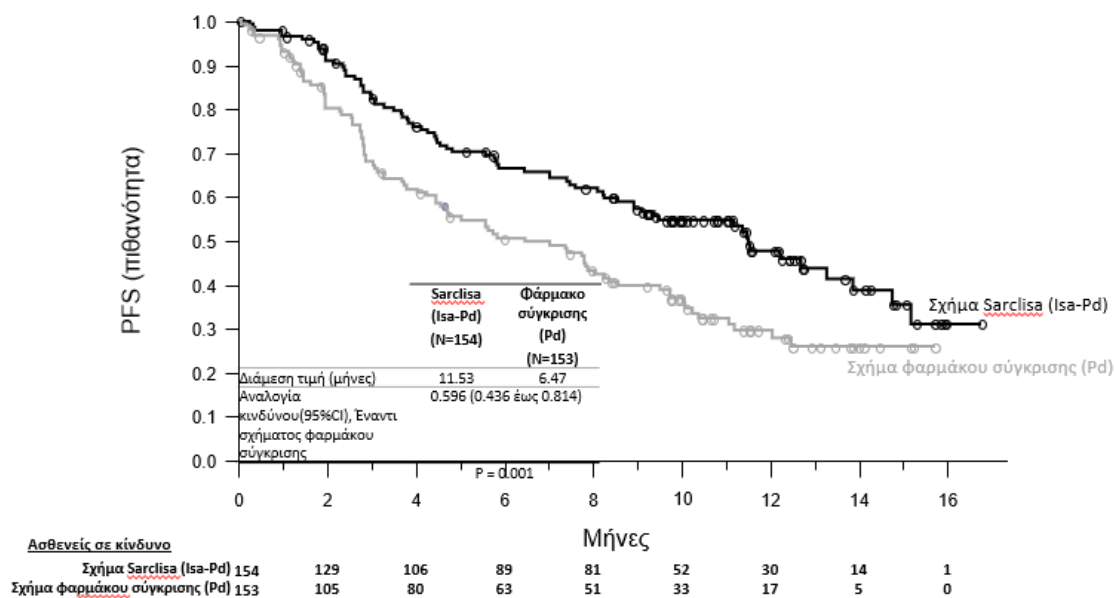
ΔΕ: δεν επετεύχθη

Στους ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου), η διάμεση PFS ήταν 7,49 (95 % CI: 2,628 έως NC) στην ομάδα Isa-Pd και 3,745 (95 % CI: 2,793 έναντι 7,885) στην ομάδα Pd (HR = 0,655, 95 % CI: 0,334 έως 1,283). Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα Isa-Pd παρατηρήθηκαν επίσης στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (HR = 0,479, 95 % CI: 0,242 έως 0,946), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR = 0,635, 95 % CI: 0,363 έως 1,110), με αρχική κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min/1,73 m² (HR = 0,502, 95 % CI: 0,297 έως 0,847), με > 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (HR = 0,590, 95 % CI: 0,356 έως 0,977), σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR = 0,593, 95 % CI: 0,431 έως 0,816) ή αναστολέα πρωτεασώματος (HR = 0,578, 95 % CI: 0,405 έως 0,824), καθώς και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή πριν από την ένταξη στη μελέτη (HR = 0,601, 95 % CI: 0,436 έως 0,828).

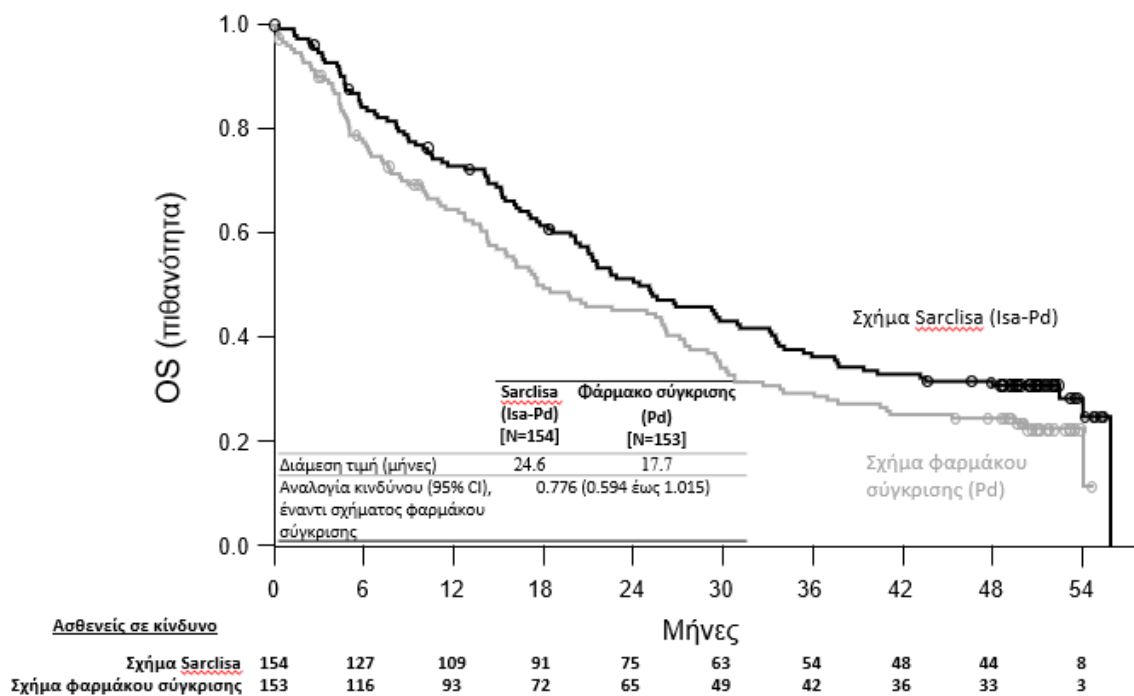
Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Isa-Pd σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με daratumumab (1 ασθενής στο σκέλος του isatuximab και κανένας ασθενής στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης).

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση στους ανταποκριθέντες ήταν 35 ημέρες στην ομάδα Isa-Pd έναντι 58 ημερών στην ομάδα Pd. Σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 52,44 μηνών, η τελική διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 24,57 μήνες στην ομάδα Isa-Pd και 17,71 μήνες στην ομάδα Pd (HR = 0,776, 95 % CI: 0,594 έως 1,015).

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM (αξιολόγηση μέσω IRC)



Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2023

Στη μελέτη ICARIA-MM (EFC14335), για την έγχυση του isatuximab χρησιμοποιήθηκε όγκος βασισμένος στο σωματικό βάρος. Η μέθοδος έγχυσης σταθερού όγκου, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2, αξιολογήθηκε στο Μέρος Β της μελέτης TCD14079 και οι προσομοιώσεις φαρμακοκινητικής επιβεβαίωσαν ελάχιστες διαφορές στη φαρμακοκινητική μετά από έγχυση χρησιμοποιώντας όγκο βασισμένο στο σωματικό βάρος του ασθενούς και έγχυση χρησιμοποιώντας σταθερό όγκο 250 mL (βλ. παράγραφο 5.2). Στο Μέρος Β της μελέτης TCD14079, δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ως προς την ασφάλεια ή διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε σύγκριση με την ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην IKEMA (EFC15246), μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με carfilzomib ή ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38 αποκλείστηκαν. Συνολικά 302 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 για να λάβουν SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd, 179 ασθενείς) ή carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Kd, 123 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 ημερών έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Το carfilzomib χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση στη δόση των 20 mg/m² τις ημέρες 1 και 2, στη δόση των 56 mg/m² τις ημέρες 8, 9, 15 και 16 του κύκλου 1 και στη δόση των 56 mg/m² τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 των επόμενων κύκλων, καθένας από τους οποίους ήταν διάρκειας 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη (I.V. τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και/ή του carfilzomib και PO τις υπόλοιπες ημέρες) στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 33-90) και το 8,9 % των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 53,1 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και 59,3 % στην ομάδα Kd, 1 στο 40,8 % στην ομάδα Isa-Kd και 36,6 % στην ομάδα Kd και 2 στο 5,6 % στην ομάδα Isa-Kd και 4,1 % στην ομάδα Kd και 3 στο 0,6 % στην ομάδα Isa-Kd και σε 0 % στην ομάδα Kd. Το ποσοστό των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) ήταν 24,0 % στην ομάδα Isa-Kd έναντι 14,6 % στην ομάδα Kd. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν I στο 53,0 %, II στο 31,1 % και III στο 15,2 % των ασθενών. Το στάδιο σύμφωνα με το Αναθεωρημένο ISS (R-ISS) ήταν I στο 25,8 %, II στο 59,6 % και III στο 7,9 % των ασθενών. Συνολικά, το 24,2 % των ασθενών είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη. Del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 11,3 %, 13,9 % και 2,0 % των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, gain(1q21) υπήρχε στο 42,1 % των ασθενών.

Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 2 (εύρος 1-4) και το 44,4 % των ασθενών είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Συνολικά, το 89,7 % των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, το 78,1 % είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά (συμπεριλαμβανομένου του 43,4 % που είχαν λάβει προηγουμένως λεναλιδομίδη) και το 61,3 % είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Συνολικά, το 33,1 % των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, το 45,0 % ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά (συμπεριλαμβανομένου του 32,8 % που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη) και το 20,5 % ήταν ανθεκτικοί σε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και ένα ανοσοτροποποιητικό.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80,0 εβδομάδες για την ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 61,4 εβδομάδες για την ομάδα Kd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης IKEMA. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 20,73 μήνες, η αρχική ανάλυση της PFS έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS που αντιπροσωπεύεται από 46,9 % μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 14 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS στις Εικόνες 3 και 4:

Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη έναντι carfilzomib και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 179	Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 123
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^a Διάμεση (μήνες) [95 % CI] Αναλογία κινδύνου ^b [99 % CI] Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) ^b	ΔΕ [ΔΕ -ΔΕ]	19,15 [15,77-ΔΕ]
	0,531 [0,318-0,889] 0,0013	
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης^c Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % CI] ^d Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	86,6 % [0,8071-0,9122]	82,9 % [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	39,7 %	27,6 %
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	33,0 %	28,5 %
Μερική ανταπόκριση (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR ή καλύτερη (sCR+CR+VGPR) [95 % CI] ^d Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel- Haenszel) ^{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 έως 0,3643]
Ποσοστό αρνητικότητας ως προς την Ελάχιστη Υπολειμματική Νόσο^g [95 % CI] ^d Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel- Haenszel) ^{b e}	29,6 % [0,2303-0,3688]	13,0 % [0,0762-0,2026]
	0,0008	

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 179	Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 123
Διάρκεια Ανταπόκρισης^h *(PR ή καλύτερη)		
Διάμεση τιμή σε μήνες [95 % CI] ⁱ	ΔΕ [ΔΕ-ΔΕ]	ΔΕ [14,752-ΔΕ]
Αναλογία κινδύνου ^b [95 % CI]	0,425 [0,269-0,672]	

^a Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική επανεξέταση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

^b Διαστρωμάτωση με βάση τον αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας (1 έναντι > 1) και το R-ISS (I ή II έναντι III έναντι μη ταξινομημένου σταδίου) σύμφωνα με το IRT.

^c Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

^d Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^e Ονομαστική τιμή p.

^f Ο έλεγχος της CR πρόκειται να γίνει με τελική ανάλυση.

^g Με βάση επίπεδο ευαισθησίας 10⁻⁵ βάσει NGS στον πληθυσμό ITT.

^h Με βάση τους ανταποκριθέντες στον πληθυσμό ITT. Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

ⁱ Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowley.

* Ημερομηνία περικοπής 7 Φεβρουαρίου 2020. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης = 20,73 μήνες. HR < 1 ευνοεί το σκέλος Isa-Kd.

ΔΕ: δεν επετεύχθη.

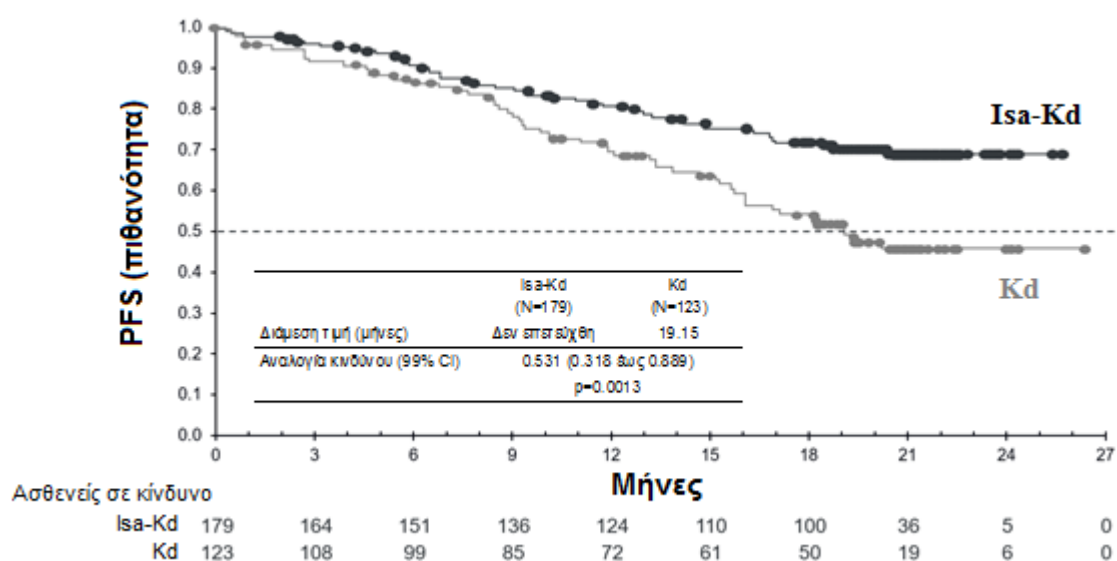
Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα Isa-Kd παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου, HR = 0,724, 95 % CI: 0,361 έως 1,451), με χρωμοσωμική ανωμαλία gain (1q21) (HR = 0,569, 95 % CI: 0,330 έως 0,981), σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (HR = 0,429, 95 % CI: 0,248 έως 0,742), με αρχικό eGFR (MDRD) < 60 mL/min/1,73 m² (HR = 0,273, 95 % CI: 0,113 έως 0,660), με > 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας (HR = 0,479, 95 % CI: 0,294 έως 0,778), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR = 0,650, 95 % CI: 0,295 έως 1,434) και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR = 0,598, 95 % CI: 0,339 έως 1,055).

Στην ανάλυση ευαισθησίας χωρίς περικοπή για περαιτέρω θεραπεία κατά του μυελώματος, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη (ΔΕ) στην ομάδα Isa-Kd έναντι 19,0 μηνών (95 % CI: 15,38 έως ΔΕ) στην ομάδα Kd (HR = 0,572, 99 % CI: 0,354 έως 0,925, p = 0,0025).

Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Isa-Kd σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με daratumumab (1 ασθενής στο σκέλος του isatuximab και κανένας ασθενής στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης).

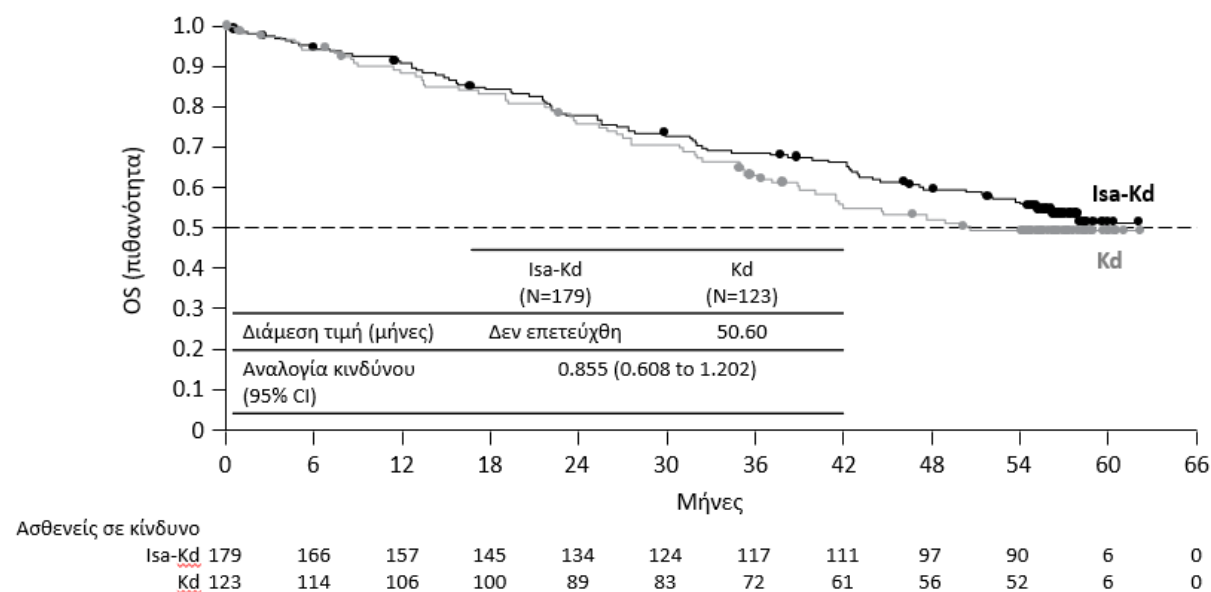
Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1,08 μήνες στην ομάδα Isa-Kd και 1,12 μήνες στην ομάδα Kd. Ο διάμεσος χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του μυελώματος ήταν 43,99 μήνες στην ομάδα Isa-Kd και 25,00 μήνες στην ομάδα Kd (HR = 0,583, 95 % CI: 0,429 έως 0,792).

Εικόνα 3 – Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – IKEMA (αξιολόγηση μέσω IRC)



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2020.

Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – IKEMA



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2023

Στους ασθενείς με eGFR (MDRD) < 50 mL/min/1,73 m² κατά την έναρξη της μελέτης, πλήρης νεφρική ανταπόκριση (≥ 60 mL/min/1,73 m² σε ≥ 1 αξιολόγηση μετά την έναρξη) παρατηρήθηκε στο 52,0 % (13/25) των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 30,8 % (4/13) στην ομάδα Kd. Διατηρούμενη πλήρης νεφρική ανταπόκριση (≥ 60 ημέρες) εμφανίστηκε στο 32,0 % (8/25) των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 7,7 % (1/13) στην ομάδα Kd. Στους 4 ασθενείς στην ομάδα Isa-Kd και στους 3 ασθενείς στην ομάδα Kd με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στην έναρξη της μελέτης (eGFR (MDRD) > 15 έως < 30 mL/min/1,73 m²), ελάχιστη νεφρική ανταπόκριση (≥ 30 έως < 60 mL/min/1,73 m² σε ≥ 1 αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης) παρατηρήθηκε στο 100 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 33,3 % των ασθενών στην ομάδα Kd.

Σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 43,96 μηνών, η τελική ανάλυση PFS έδειξε διάμεση PFS 35,65 μήνες για την ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 19,15 μήνες για την ομάδα Kd, με αναλογία κινδύνου 0,576 (95,4 % CI: 0,418 έως 0,792). Η τελική πλήρης ανταπόκριση, που προσδιορίστηκε

χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη ειδική για το isatuximab δοκιμασία IFE (Sebia Hydrashift) (βλ. παράγραφο 4.5), ήταν 44,1 % στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 28,5 % στην ομάδα Kd, με αναλογία πιθανοτήτων 2,094 (95 % CI: 1,259 έως 3,482, περιγραφικό $p = 0,0021$). Τόσο η αρνητικότητα της MRD όσο και η CR απαντήθηκαν στο 26,3 % των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 12,2 % στην ομάδα Kd, με αναλογία πιθανοτήτων 2,571 (95 % CI: 1,354 έως 4,882, περιγραφικό $p = 0,0015$).

Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 56,61 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη στην ομάδα Isa-Kd (95 % CI: 52,172 έως NR) και ήταν 50,60 μήνες στην ομάδα Kd (95 % CI: 38,932 έως NR) (HR = 0,855, 95 % CI: 0,608 έως 1,202).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα

IMROZ (EFC12522)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην IMROZ (EFC12522), μία πολυκεντρική, διεθνή, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα (NDMM) οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς άνω των 80 ετών, καθώς και οι ασθενείς με συννοσηρότητες που δεν επιτρέπουν διαδικασίες μεταμόσχευσης σε ασθενείς με NDMM, με βάση την ιατρική εκτίμηση του ερευνητή (π.χ., πνευμονοπάθεια ή στεφανιαία νόσος).

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 446 ασθενείς με αναλογία 3:2 για να λάβουν θεραπεία με SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-VRd, 265 ασθενείς) ή βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VRd, 181 ασθενείς) η οποία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια 4 κύκλων των 42 ημερών για την περίοδο εφόδου. Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου 4, οι ασθενείς εντάχθηκαν στην περίοδο συνεχούς θεραπείας ξεκινώντας από τον κύκλο 5, σε κύκλους των 28 ημερών, η οποία χορηγήθηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Κατά την περίοδο της συνεχούς θεραπείας, οι ασθενείς της ομάδας Isa-VRd έλαβαν SARCLISA σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-Rd) και οι ασθενείς της ομάδας VRd έλαβαν λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Rd).

Κατά την περίοδο εφόδου (κύκλος 1 έως 4, κύκλοι 42 ημερών), το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως IV έγχυση τις ημέρες 1, 8, 15, 22 και 29, στον πρώτο κύκλο και τις ημέρες 1, 15 και 29 από τον κύκλο 2 έως τον κύκλο 4. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε υποδορίως στη δόση των 1,3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32 κάθε κύκλου. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε *per os* στη δόση των 25 mg/ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 14 και από την ημέρα 22 έως την ημέρα 35 κάθε κύκλου. Η δεξαμεθαζόνη (IV τις ημέρες των εγχύσεων του isatuximab και PO τις υπόλοιπες ημέρες) στη δόση των 20 mg/ημέρα χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 και 33 κάθε κύκλου και χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 και 32 κάθε κύκλου για τους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Κατά την περίοδο συνεχούς θεραπείας (από τον κύκλο 5, κύκλοι 28 ημερών), το SARCLISA στη δόση των 10 mg/kg χορηγήθηκε ως IV έγχυση την ημέρα 1 και την ημέρα 15 από τον κύκλο 5 έως τον κύκλο 17 και την ημέρα 1 από τον κύκλο 18. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε *per os* στη δόση των 25 mg/ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 κάθε κύκλου. Η δεξαμεθαζόνη (IV τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και PO τις υπόλοιπες ημέρες) στη δόση των 20 mg/ημέρα χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 72 έτη (εύρος 60-80) και το 26 % των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 46,4 % των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd και στο 43,6 % στην ομάδα VRd, 1 στο 42,3 % στην ομάδα Isa-VRd και στο 45,9 % στην ομάδα VRd, 2 στο 10,9 % στην ομάδα Isa-VRd και στο 10,5 % στην ομάδα VRd και 3 στο 0,4 % στην ομάδα Isa-VRd και σε 0 % στην ομάδα VRd. Το ποσοστό των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) ήταν 24,9 % στην ομάδα Isa-VRd έναντι 34,3 % στην ομάδα VRd. Το στάδιο σύμφωνα με το Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS) κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν I στο 24,9 %, II στο 61,5 % και III στο 10,2 % των ασθενών. Συνολικά, το 15,1 % των ασθενών είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την ένταξη στη

μελέτη: del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 5,7 %, 7,9 % και 1,9 % των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, 1q21+ υπήρχε στο 35,8 % των ασθενών.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 53,2 μήνες για την ομάδα Isa-VRd σε σύγκριση με 31,3 μήνες για την ομάδα VRd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης IMROZ. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 59,73 μήνες, η προγραμματισμένη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση της PFS έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS που αντιπροσωπεύει 40,4 % μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με VRd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS στην Εικόνα 5:

Πίνακας 15*: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι βορτεζομίμης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + βορτεζομίμη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 265	Βορτεζομίμη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 181
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^a Διάμεση (μήνες) [95 % CI] Αναλογία κινδύνου ^b [98,5 % CI] Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) ^b	ΔΕ [ΔΕ-ΔΕ] 0,596 [0,406-0,876] 0,0009	54,34 [45,21-ΔΕ]
CR ή καλύτερη (sCR και CR) [95 % CI] ^c Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) ^b	74,7 % [0,6904-0,7984] 0,0160	64,1 % [0,5664-0,7107]
Ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο^d και CR [95 % CI] ^c Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	55,5 % [0,4927-0,6155] 0,0026	40,9 % [0,3365-0,4842]
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^e Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % CI] ^c	91,3 % [0,8726-0,9442]	92,3 % [0,8736-0,9571]

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + βορτεζομίμη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 265	Βορτεζομίμη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 181
Απόλυτα πλήρης ανταπόκριση (sCR)	10,9 %	5,5 %
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	63,8 %	58,6 %
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	14,3 %	18,8 %
Μερική ανταπόκριση (PR)	2,3 %	9,4 %

^a Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική επανεξέταση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

^b Διαστρωμάτωση με βάση την ηλικία (< 70 ετών έναντι ≥ 70 ετών) και το στάδιο σύμφωνα με το Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS) (I ή II έναντι III ή μη ταξινομημένου) σύμφωνα με το IRT

^c Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^d Με βάση επίπεδο ευαισθησίας 10^{-5} βάσει NGS στον πληθυσμό ITT.

^e Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται περιγραφικά.

* Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 26 Σεπτεμβρίου 2023. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης = 59,73 μήνες.

ΔΕ: δεν επετεύχθη

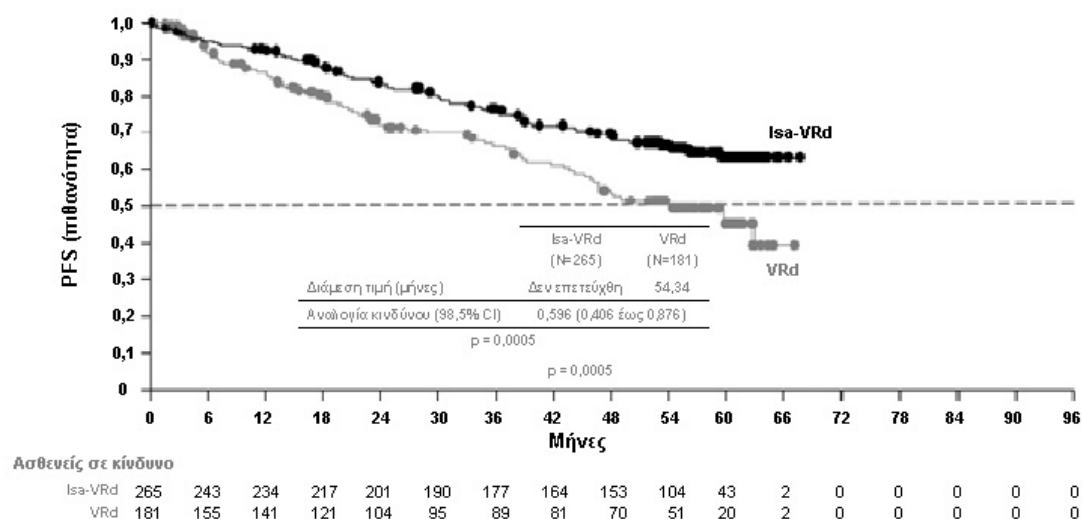
Η βελτίωση της PFS στην ομάδα Isa-VRd επιβεβαιώθηκε από τις αναλύσεις ευαισθησίας και παρατηρήθηκε στις περισσότερες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χρωμοσωμική ανωμαλία 1q21+ (HR = 0,407, 95 % CI: 0,253 έως 0,653), ≥ 70 ετών (HR = 0,671, 95 % CI: 0,463 έως 0,972), με αρχικό eGFR (MDRD) < 60 mL/min/1,73 m² (HR = 0,63, 95 % CI: 0,371 έως 1,068) και με PS κατά ECOG > 1 (HR = 0,606, 95 % CI: 0,246 έως 1,493).

Αρνητικότητα ως προς την MRD με NGS (όριο ευαισθησίας 10^{-5}) επετεύχθη στο 58,1 % των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνιση αρνητικότητας ως προς την MRD με NGS 196,5 ημέρες (εύρος: 87-1.834). Στην ομάδα VRd, αρνητικότητα ως προς την MRD με NGS (όριο ευαισθησίας 10^{-5}) επετεύχθη στο 43,6 % των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνιση αρνητικότητας ως προς την MRD με NGS 197,0 ημέρες (εύρος: 107-1.512).

Διατηρούμενο ποσοστό αρνητικότητας ως προς την MRD με NGS για τουλάχιστον 12 μήνες εμφανίστηκε στο 46,8 % των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd και στο 24,3 % στην ομάδα VRd.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου δεν επετεύχθη στην ομάδα Isa-VRd και ήταν 59,70 μήνες (95 % CI: 48,164 έως ΔΕ) στην ομάδα VRd (HR = 0,414, 95 % CI: 0,286 έως 0,598). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα Isa-VRd και ήταν 58,25 μήνες (95 % CI: 44,583 έως ΔΕ) στην ομάδα VRd. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1,51 μήνες στην ομάδα Isa-VRd και 1,48 μήνες στην ομάδα VRd. Στην ομάδα Isa-VRd, 52,1 % των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία της μελέτης, το 14,3 % εκ των οποίων λόγω εξέλιξης της νόσου. Στην ομάδα VRd, 75,7 % των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία της μελέτης, το 37 % λόγω εξέλιξης της νόσου. Ο διάμεσος χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του μυελώματος δεν επετεύχθη στην ομάδα Isa-VRd και ήταν 63,57 μήνες στην ομάδα VRd (HR = 0,376, 95 % CI: 0,265 έως 0,534). Η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε σε καμία ομάδα θεραπείας. Με βάση την περιγραφική ανάλυση των δεδομένων για τη συνολική επιβίωση, 26 % των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd και 32,6 % των ασθενών στην ομάδα VRd κατέληξαν (HR = 0,776, 99,97 % CI: 0,407 έως 1,48).

Εικόνα 5 – Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – IMROZ (αξιολόγηση μέσω IRC)



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 26 Σεπτεμβρίου 2023.

GMMG-HD7 (IIT 15403)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην GMMG-HD7, μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη που διεξήχθη από τη Γερμανόφωνη Πολυκεντρική Ομάδα για το Μυέλωμα (German-Speaking Myeloma Multicenter Group, GMMG) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η επιλεξιμότητα των ασθενών για ASCT εκτιμήθηκε κυρίως με βάση την ηλικία των ασθενών (≤ 70 ετών) ή τις συννοσηρότητες που θα μπορούσαν να εμποδίσουν τον ασθενή να λάβει υψηλής δόσης θεραπείες με αυτόλογη μεταμόσχευση. Η μελέτη διεξήχθη σε 2 Μέρη. Το Μέρος 1 περιλαμβάνει θεραπείες εφόδου και εντατικοποίησης, και το Μέρος 2 είναι η θεραπεία συντήρησης (φάση σε εξέλιξη). Περιγράφονται τα αποτελέσματα από το Μέρος 1.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 662 ασθενείς με αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-VRd, 331 ασθενείς) είτε με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VRd, 331 ασθενείς), η οποία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια 3 κύκλων (κύκλοι 1 έως 3) των 42 ημερών ο καθένας για τη θεραπεία εφόδου. Μετά τον κύκλο 3, στους ασθενείς χορηγήθηκε τυπική θεραπεία εντατικοποίησης, συμπεριλαμβανομένης της ASCT. Η ASCT επαναλήφθηκε 2-3 μήνες μετά την αρχική ASCT στους ασθενείς που δεν είχαν CR ή διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο. Στο Μέρος 2, πριν από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε SARCLISA σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη είτε λεναλιδομίδη μόνο. Η θεραπεία συντήρησης χορηγείται σε κύκλους των 28 ημερών για μέγιστο διάστημα 3 ετών έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, όποιο συμβεί πρώτα. Και στα δύο σκέλη θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν δεξαμεθαζόνη μόνο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας συντήρησης.

Κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, το SARCLISA σε δόση 10 mg/kg χορηγήθηκε με IV έγχυση τις ημέρες 1, 8, 15, 22 και 29 στον κύκλο 1 και τις ημέρες 1, 15 και 29 στους κύκλους 2 έως 3. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε υποδοριώς σε δόση 1,3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32 κάθε κύκλου. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 25 mg/ημέρα τις ημέρες 1 έως 14 και τις ημέρες 22 έως 35 κάθε κύκλου. Η δεξαμεθαζόνη (IV τις ημέρες των εγχύσεων του SARCLISA και από στόματος τις υπόλοιπες ημέρες) σε δόση 20 mg/ημέρα χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 και 33 κάθε κύκλου.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, (Isa-VRd έναντι VRd). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 59,5 έτη (εύρος 26-70) και το 23,9% των ασθενών ήταν ≥ 65 ετών. Το ποσοστό των ασθενών με

νεφρική δυσλειτουργία (eGFR<60 mL/min/1,73 m²) ήταν 19,7% στην ομάδα Isa-VRd έναντι 17,7% στην ομάδα VRd. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν I στο 41,4%, II στο 36,9% και III στο 21,8% των ασθενών. Το στάδιο σύμφωνα με Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS) κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν I στο 26,6%, II στο 61% και III στο 8% των ασθενών. Συνολικά, το 18,7% των ασθενών είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την είσοδο στη μελέτη. del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 8,9%, 10,1% και 2,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, 1q21+ υπήρχε στο 32,9% των ασθενών.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας εφόδου ήταν 18 εβδομάδες για τις ομάδες Isa-VRd και VRd. Η διάμεση διάρκεια του Μέρους 1 (θεραπείες εφόδου και εντατικοποίησης) ήταν 45,4 εβδομάδες για την ομάδα Isa-VRd και 45,1 εβδομάδες για την ομάδα VRd.

Το ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) μετά τη θεραπεία εφόδου, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης GMMG-HD7, ήταν 50,5% (95% CI: 44,9% έως 56%) στο σκέλος Isa-VRd έναντι 35,6% (95% CI: 30,5% έως 41,1%) στο σκέλος VRd (λόγος πιθανοτήτων: 1,838, 95% CI: 1,346 έως 2,511, τιμή p: 0,0001). Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στο ποσοστό αρνητικότητας ως προς την MRD (NGF με επίπεδο ευαισθησίας 10⁻⁵), που αντιπροσωπεύει αύξηση κατά 14,8% στο σκέλος Isa-VRd σε σύγκριση με το σκέλος VRd μετά τη θεραπεία εφόδου.

Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 49,31 μήνες, η ανάλυση της PFS από την 1^η τυχαιοποίηση έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση με 35,7% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-VRd σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με VRd κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου ακολουθούμενη από ASCT και θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη (HR=0,643, 95% CI: 0,456 έως 0,907).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 16 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS στην Εικόνα 6

Πίνακας 16: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι βορτεζομίμης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + βορτεζομίμη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (N=331)	Βορτεζομίμη + λεναλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (N=331)
PFS από την 1 ^η τυχαιοποίηση, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη Διάμεση (μήνες)	ΔΕ	ΔΕ
[95% CI]	[ΔΕ – ΔΕ]	[51,351 έως ΔΕ]
Αναλογία κινδύνου [95% CI]	0,643 [0,456 - 0,907]	
Τιμή p ^a (διαστρωματωμένος έλεγχος Log-Rank) ^b	0,0111	

^a Το αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας είναι 0,028

^b Διαστρωμάτωση με βάση το R-ISS (I ή II έναντι III έναντι μη ταξινομημένου) σύμφωνα με το IRT.

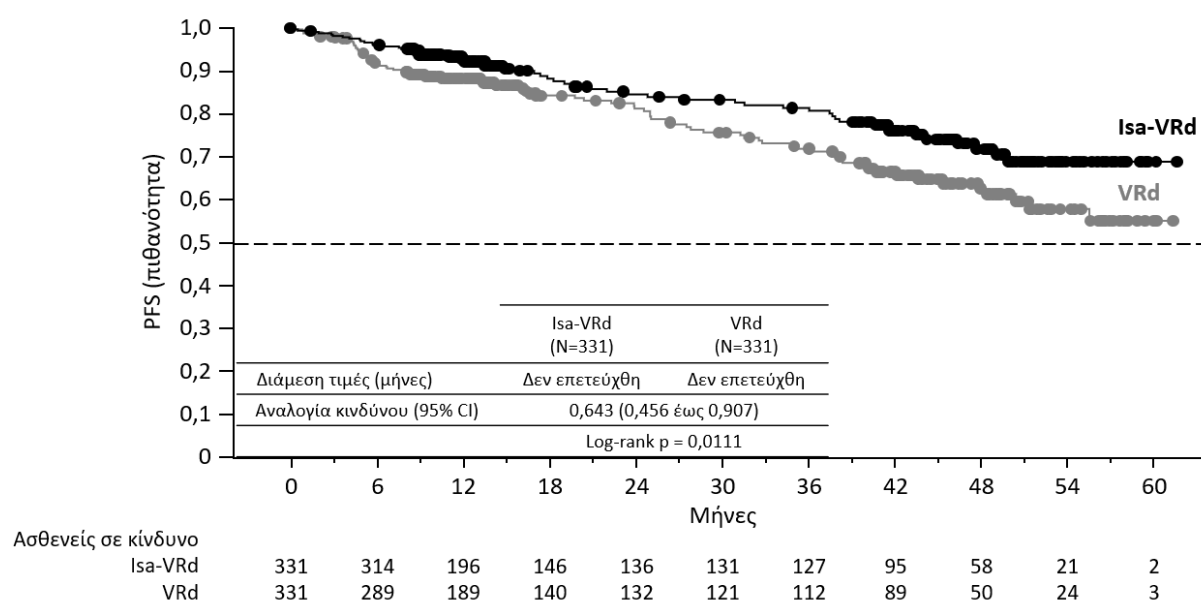
Η CR στο τέλος της θεραπείας εφόδου ήταν 24,8% (95% CI: 20,2% έως 29,8%) στην ομάδα Isa-VRd έναντι 22,1% (95% CI: 17,7% έως 26,9%) στην ομάδα VRd. Η CR στο τέλος της εντατικοποίησης ήταν 46,5% (95% CI: 41,1% έως 52,1%) στην ομάδα Isa-VRd έναντι 37,2% (95% CI: 31,9% έως 42,6%) στην ομάδα VRd.

Στο 18,7% των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd, επετεύχθη αρνητικότητα ως προς την MRD με (όριο ευαισθησίας 10^{-5}) καθώς και CR στο τέλος της θεραπείας εφόδου σε σύγκριση με το 14,5% στην ομάδα VRd. Στο 40,5% των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd, επετεύχθη αρνητικότητα ως προς την MRD με (όριο ευαισθησίας 10^{-5}) καθώς και CR στο τέλος της θεραπείας εντατικοποίησης σε σύγκριση με το 26,6% στην ομάδα VRd.

Κατά την περίοδο της θεραπείας εφόδου, το 5,4% των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd και το 10,6% των ασθενών στην ομάδα VRd διέκοψαν τη θεραπεία της μελέτης.

Με διάμεση παρακολούθηση 49,31 μηνών, το 14,8% των ασθενών στην ομάδα Isa-VRd και το 12,7% των ασθενών στην ομάδα VRd κατέληξαν.

Εικόνα 6 – Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – GMMG-HD7



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 31 Ιανουαρίου 2023

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το SARCLISA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Μια φάσης 2, μελέτη μονού σκέλους, σε 67 παιδιατρικούς ασθενείς διεξήχθη σε 3 ξεχωριστές κοόρτες νόσου. Πενήντα εννέα ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική T-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (T-ALL, 11 ασθενείς), B-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (B-ALL, 25 ασθενείς) και οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML, 23 ασθενείς) αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. Για τους ασθενείς με T-ALL και B-ALL, η θεραπεία αποτελούνταν από έναν κύκλο εφόδου και έναν κύκλο εδραίωσης. Για ασθενείς με AML, η θεραπεία περιλάμβανε έως και δύο κύκλους εφόδου. Η διάμεση ηλικία ήταν 8 έτη (εύρος 17 μηνών έως 17 ετών). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με SARCLISA σε συνδυασμό με τυπικές χημειοθεραπείες (π.χ. αντιμεταβολίτες, ανθρακυκλίνες και αλκυλιωτικούς παράγοντες). Στην ενδιάμεση ανάλυση, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, που ορίζεται ως πλήρης ανταπόκριση, CR, ή πλήρης ανταπόκριση με ατελή περιφερειακή ανάκτηση, CRi), δεν πληρούσε το προκαθορισμένο στατιστικό όριο στις 3 κοόρτες με 52,0 % των ασθενών με B-ALL, 45,5 % των ασθενών με T-ALL και το 60,9 % των ασθενών με AML να φθάνουν σε πλήρη ανταπόκριση (CR+CRi). Η μελέτη διακόπηκε μετά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του isatuximab αξιολογήθηκε σε 476 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση ως μεμονωμένος παράγοντας ή σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 1 έως 20 mg/kg, χορηγούμενες είτε μία φορά την εβδομάδα, κάθε 2 εβδομάδες, ή κάθε 2 εβδομάδες για 8 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες, ή μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες.

Το isatuximab εμφανίζει μη γραμμική φαρμακοκινητική με διαμεσολαβούμενη από τον στόχο διάθεση του φαρμάκου λόγω της σύνδεσης στον CD38 υποδοχέα.

Η έκθεση στο isatuximab (περιοχή κάτω από την καμπύλη πλάσματος-χρόνου για το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων AUC) αυξάνεται κατά τρόπο μεγαλύτερο από ανάλογο προς τη δόση από το 1 έως τα 20 mg/kg μετά από σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες, ενώ δεν παρατηρείται απόκλιση στην αναλογικότητα προς τη δόση μεταξύ των 5 και 20 mg/kg μετά από χορήγηση μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες. Αυτό οφείλεται στην υψηλή συνεισφορά της μη γραμμικής, διαμεσολαβούμενης στη συνολική κάθαρση σε δόσεις κάτω των 5 mg/kg, η οποία καθίσταται αμελητέα στις υψηλότερες δόσεις. Μετά από χορήγηση isatuximab 10 mg/kg κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 18 εβδομάδες με συσσώρευση 3,1 φορές.

Στη μελέτη ICARIA-MM, μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, η μέση (CV%) προβλεπόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα C_{max} και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 351 µg/mL (36,0 %) και 72.600 µg.h/mL (51,7 %), αντίστοιχα. Παρόλο που η αλλαγή από τη μέθοδο χορήγησης της έγχυσης του isatuximab με όγκο βασιζόμενο στο σωματικό βάρος στη μέθοδο της έγχυσης σταθερού όγκου οδήγησε σε αλλαγές της t_{max} , η αλλαγή είχε περιορισμένη επίδραση στη φαρμακοκινητική με συγκρίσιμη προσομοιωμένη C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση (283 µg/mL έναντι 284 µg/mL) και C_{trough} στις 4 εβδομάδες (119 µg/mL έναντι 119 µg/mL) για ασθενή με μέσο βάρος (76 kg). Επίσης οι τιμές C_{max} και C_{trough} ήταν συγκρίσιμες και για άλλες ομάδες βάρους ασθενών.

Στη μελέτη IKEMA, μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, η μέση (CV%) προβλεπόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα C_{max} και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 637 µg/mL (30,9 %) and 152.000 µg.h/mL (37,8 %), αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση του isatuximab σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη στη συνιστώμενη δόση και στο συνιστώμενο σχήμα, η μέση (CV%) προβλεπόμενη C_{max} και AUC του isatuximab σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 604 µg/mL (21,9%) και 155.000 µg.h/mL (23,9%), αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μία τάση για χαμηλότερη έκθεση σε ασθενείς που ήταν θετικοί σε ADA στις κλινικές μελέτες του NDMM, με 23%-29% μείωση στην αθροιστική AUC κατά τις πρώτες 4 ή 6 εβδομάδες της θεραπείας (Κύκλος 1) στους θετικούς σε ADA ασθενείς σε σύγκριση με τους αρνητικούς σε ADA ασθενείς. Ωστόσο, καθώς η ανταπόκριση ADA ήταν παροδική, με χρόνο έναρξης κυρίως στην αρχή της θεραπείας με isatuximab, η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση μεταξύ των ασθενών που ήταν θετικοί σε ADA και των ασθενών που ήταν αρνητικοί σε ADA παρέμεινε συγκρίσιμη.

Η φαρμακοκινητική του isatuximab και της πομαλιδομίδης ή του isatuximab και του carfilzomib ή του isatuximab και της βορτεζομίδης και της λεναλιδομίδης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγησή τους.

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος συνολικός όγκος κατανομής του isatuximab είναι 8,75 L.

Μεταβολισμός

Ως μεγάλη πρωτεΐνη, το isatuximab αναμένεται να μεταβολίζεται από μη κορέσιμες πρωτεολυτικές διεργασίες καταβολισμού.

Αποβολή

Το isatuximab αποβάλλεται μέσω δύο παράλληλων οδών, μίας μη γραμμικής, διαμεσολαβούμενης από τον στόχο οδού που επικρατεί στις χαμηλές συγκεντρώσεις, καθώς και μίας μη ειδικής γραμμικής οδού που επικρατεί στις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Στο εύρος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα, επικρατεί η γραμμική οδός, η οποία μειώνεται με την πάροδο του χρόνου κατά 50 % στην τιμή 9,55 mL/h (0,229 L/ημέρα) σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Αυτό σχετίζεται με τελική ημίσεια ζωής 28 ημερών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής 476 ασθενών ηλικίας 36 έως 85 ετών έδειξαν συγκρίσιμη έκθεση στο isatuximab σε ασθενείς ηλικίας < 75 ετών (n = 406) έναντι ≥ 75 ετών (n = 70).

Φύλο

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με 207 γυναίκες (43,5 %) και 269 άνδρες (56,5 %) ασθενείς δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική του isatuximab.

Φυλή

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με 377 Καυκάσιους (79 %), 25 Ασιάτες (5 %), 18 Μαύρους (4 %) και 33 ασθενείς άλλης φυλής (7 %) δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική του isatuximab.

Σωματικό βάρος

Βάσει μίας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 476 ασθενείς, η κάθαρση του isatuximab αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, υποστηρίζοντας τον υπολογισμό της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του isatuximab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Από τους 476 ασθενείς των αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, 65 ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN] και 1 ασθενής είχε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του isatuximab. Η επίδραση της μέτριας (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) και της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική του isatuximab δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, επειδή το isatuximab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται η αποβολή του μέσω μεταβολισμού διαμεσολαβούμενου από τα ηπατικά ένζυμα και, ως εκ τούτου, οι διακυμάνσεις της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του isatuximab (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του isatuximab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε 476 ασθενείς περιελάμβαναν 192 ασθενείς με ήπια

νεφρική δυσλειτουργία ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (e-GFR) $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 163 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ e-GFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) και 12 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (e-GFR $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Οι αναλύσεις δεν έδειξαν κλινικά σημαντική επίδραση της ήπιας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του isatuximab σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μια Φαρμακοκινητική ανάλυση σε 22 ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση (eGFR $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) δεν έδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ESRD στη φαρμακοκινητική του isatuximab σε σύγκριση με εκείνες της φυσιολογικής, ήπιας ή μέτριας νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στον πληθυσμό παιδιατρικών ασθενών (από 17 μηνών έως 17 ετών), μετά την πρώτη χορήγηση isatuximab, μεταξύ των 3 κοορτών, η μέση $C_{\max}$ κυμαινόταν από 322 έως 433 $\mu\text{g/mL}$, η μέση $AUC_{1\text{week}}$ από 28.592 έως 31.703 $\mu\text{g.h/mL}$ και μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις isatuximab για 3 εβδομάδες, η αθροιστική μέση AUC κυμαινόταν από 130.862 έως 148.397 $\mu\text{g.h/mL}$. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής που αναφέρθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό με AML και ALL ήταν σύμφωνα με αυτά από ενήλικες με ALL και MM στην ίδια δόση isatuximab.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αν και το είδος που επιλέχθηκε δεν ανταποκρίνεται φαρμακολογικά και, ως εκ τούτου, η συνάφεια για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 80 (E433)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος έγχυσης SARCLISA κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, και ακολούθως για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου ($15^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του

χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραίωση έγινε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας. Δεν απαιτείται προστασία από το φως κατά την αποθήκευση σε ασκό έγχυσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml πυκνού διαλύματος που περιέχουν 100 mg isatuximab σε φιαλίδιο των 6 mL από άχρωμο, διαφανές γυαλί τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με ETFE (συμπολυμερές αιθυλενίου και τετραφθοροαιθυλενίου). Τα φιαλίδια φέρουν σφράγιση από αλουμίνιο με γκρίζο αποσπώμενο καπάκι. Ο όγκος πλήρωσης είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζεται η αφαίρεση 5 mL (δηλ. 5,4 mL). Συσκευασία του ενός ή των τριών φιαλιδίων.

25 ml πυκνού διαλύματος που περιέχουν 500 mg isatuximab σε φιαλίδιο των 30 mL από άχρωμο, διαφανές γυαλί τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με ETFE (συμπολυμερές αιθυλενίου και τετραφθοροαιθυλενίου). Τα φιαλίδια φέρουν σφράγιση από αλουμίνιο με μπλε αποσπώμενο καπάκι. Ο όγκος πλήρωσης είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζεται η αφαίρεση 25 mL (δηλ. 26 mL). Συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή για την ενδοφλέβια χορήγηση

Η παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.

- Η δόση (mg) του πυκνού διαλύματος SARCLISA θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς (μετράται πριν από κάθε κύκλο ώστε να μπορεί να προσαρμόζεται αναλόγως η χορηγούμενη δόση, βλ. παράγραφο 4.2). Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια για να παρασκευαστεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή.
- Τα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος SARCLISA θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από την αραίωση για να διασφαλιστεί ότι δεν περιέχουν σωματίδια και δεν είναι αποχρωματισμένα.
- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
- Από έναν ασκό διαλύτη των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ή διαλύματος γλυκόζης 5 %, θα πρέπει να αφαιρεθεί όγκος διαλύτη ίσος με τον απαιτούμενο όγκο του πυκνού διαλύματος SARCLISA.
- Από το φιαλίδιο του SARCLISA θα πρέπει να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος πυκνού διαλύματος SARCLISA και να αραιωθεί στον ασκό έγχυσης των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ή διαλύματος γλυκόζης 5 %.
- Ο ασκός έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με δις (2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή αιθυλοβινυλεστέρα (EVA).
- Ομογενοποιήστε απαλά το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας τον ασκό. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

- Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ ενδοφλέβιας έγχυσης (σε PE, PVC με ή χωρίς DEHP, πολυβουταδιένιο (PBD) ή

πολυουρεθάνη (PU)) με εν σειρά φίλτρο 0,22 μικρών (σουλφονικός πολυαιθέρας (PES), πολυσουλφόνη ή νάιλον).

- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χορηγείται για μία χρονική περίοδο που θα εξαρτηθεί από τον ρυθμό έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεν απαιτείται προστασία από το φως για τον παρασκευασμένο ασκό έγχυσης σε ένα τυπικό περιβάλλον με τεχνητό φως.
- Το διάλυμα SARCLISA δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Μάϊου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Φεβρουαρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του SARCLISA® σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην:

- αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον κίνδυνο επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs) και τις δυνητικές ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειές της για τον ασθενή,
- παροχή καθοδήγησης σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής της, και
- ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας (ΕΥ) και των ασθενών και την κοινοποίηση αξιόπιστων και άμεσων πληροφοριών.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το SARCLISA®, όλοι οι ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/διαθέσουν το SARCLISA® καθώς και οι τράπεζες αίματος/τα κέντρα μετάγγισης θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο, το οποίο θα διανεμηθεί μέσω των επαγγελματικών φορέων:

- Εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας και τράπεζες αίματος
- Κάρτα ασθενούς (για ΕΥ που συνταγογραφούν/διαθέτουν το SARCLISA)

1. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ ΓΙΑ ΕΥ ΚΑΙ ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία:

- Την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)
- Το φυλλάδιο για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος
- Την Κάρτα Ασθενούς

1.1 Φυλλάδιο για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος

Το φυλλάδιο για τους ΕΥ και τις τράπεζες αίματος θα περιέχει τις παρακάτω βασικές πληροφορίες:

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη ανησυχία ως προς την ασφάλεια «Επίδραση στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs)»:

- Η σύνδεση του isatuximab στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς
- Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζεται.

Λεπτομέρειες για τον τρόπο ελαχιστοποίησης της ανησυχίας για την ασφάλεια την οποία αντιμετωπίζουν τα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, μέσω κατάλληλων μέτρων:

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσδιορισμό της ομάδας αίματος και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας με isatuximab. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού του φαινότυπου πριν από την έναρξη της θεραπείας με isatuximab σύμφωνα με την τοπική πρακτική.
- Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά στο χρονικό διάστημα για το οποίο μπορεί να επιμείνει η αλληλεπίδραση στην έμμεση δοκιμασία Coombs μετά την τελευταία έγχυση του isatuximab. Με βάση την ημίσεια ζωή του isatuximab, η προκαλούμενη από το isatuximab θετικότητα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του isatuximab, συνεπώς ο ΕΥ θα πρέπει να συμβουλεύει τον ασθενή να έχει μαζί του την κάρτα ασθενούς για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του isatuximab, ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μέθοδοι. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT.
- Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης για μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένες ως προς ABO/Rh συμβατές μονάδες RBC, σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.
- Σε περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης, οι ΕΥ πρέπει να ενημερώνουν τα κέντρα μετάγγισης αίματος σχετικά με τον κίνδυνο επίδρασης στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης.
- Υπογράμμιση της ανάγκης για αναφορά στην ΠΧΠ.
- Οδηγίες προς τους ΕΥ σχετικά με την ανάγκη να δώσουν την κάρτα ασθενούς στους ασθενείς και να τους συμβουλεύσουν να διαβάσουν το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ).

1.2 Κάρτα ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς θα περιέχει τις ακόλουθες σύντομες και περιεκτικές πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο «Επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs)» για αμφοτέρους τους ασθενείς και τους ΕΥ που συμβουλεύονται οι ασθενείς:

- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ΕΥ που παρέχουν ιατρική φροντίδα στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, περιλαμβανομένων και των συνθηκών επείγοντος περιστατικού, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί SARCLISA (isatuximab) και ότι αυτή η θεραπεία σχετίζεται με τον σημαντικό διαπιστωμένο κίνδυνο της επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (ελάσσον αντιγόνο) (θετική έμμεση δοκιμασία Coombs), η οποία μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του isatuximab
- Θα αναφέρει σαφώς ότι ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να φέρει αυτή την κάρτα για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ιατρού και του ασθενούς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
isatuximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο, 100 mg/ 5mL
3 φιαλίδια, 100 mg/5 mL
1 φιαλίδιο, 500 mg/25 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Για μία μόνο χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
isatuximab
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/5 mL
500 mg/25 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sarclisa 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση isatuximab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sarclisa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Sarclisa
3. Πώς χορηγείται το Sarclisa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sarclisa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sarclisa και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Sarclisa

Το Sarclisa είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία isatuximab. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα».

Τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το Sarclisa, είναι πρωτεΐνες που έχουν σχεδιαστεί για να αναγνωρίζουν και να συνδέονται με μία ουσία-στόχο. Στην περίπτωση του Sarclisa, ο στόχος είναι μία ουσία η οποία ονομάζεται CD38 και βρίσκεται στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος, ενός τύπου καρκίνου του μυελού των οστών. Με τη σύνδεσή του στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος, το φάρμακο βοηθάει τη φυσική άμυνα του οργανισμού σας (ανοσοποιητικό σύστημα) να τα αναγνωρίσει και να τα καταστρέψει.

Ποια είναι η χρήση του Sarclisa

Το Sarclisa χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Χρησιμοποιείται μαζί με δύο άλλα φάρμακα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπείες για το πολλαπλό μυέλωμα:

- πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή
- carfilzomib και δεξαμεθαζόνη.

Χρησιμοποιείται μαζί με τρία άλλα φάρμακα σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα:

- βορτεζομίπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Sarclisa ή για τη θεραπεία με το Sarclisa, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sarclisa

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Sarclisa:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο isatuximab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sarclisa και ακολουθείστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε σημεία αντίδρασης στην έγχυση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή – βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» για τον κατάλογο των σημείων των «Αντιδράσεων στην έγχυση».

- Πριν από την έναρξη της έγχυσης του Sarclisa, ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα για τη μείωση των αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παράγραφο 3 «Πώς χορηγείται το Sarclisa»).
- Αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή και μπορεί να είναι σοβαρές. Αυτές οι αντιδράσεις είναι αναστρέψιμες. Το προσωπικό του νοσοκομείου θα σας παρακολουθεί στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση, ο γιατρός ή νοσοκόμος σας ενδέχεται να σας χορηγήσει πρόσθετα φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων σας και την πρόληψη των επιπλοκών. Ενδέχεται επίσης να διακόψει προσωρινά, να επιβραδύνει ή να διακόψει οριστικά την έγχυση του Sarclisa.

Πυρετός και χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε πυρετό, καθώς μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης. Το Sarclisa μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων – τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sarclisa. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό ή αντικό φάρμακο (για παράδειγμα, για τον έρπητα ζωστήρα) για να βοηθήσει στην πρόληψη της λοίμωξης ή ένα φάρμακο για να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sarclisa.

Καρδιακά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν από τη χρήση του Sarclisa σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη εάν έχετε καρδιακά προβλήματα, ή εάν έχετε ποτέ πάρει κάποιο φάρμακο για την καρδιά σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή, βήχα ή πρήξιμο στα πόδια.

Κίνδυνος εμφάνισης νέων καρκίνων

Έχουν εμφανιστεί νέοι καρκίνοι σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sarclisa όταν χορηγείται σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη ή με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για εμφάνιση νέων καρκίνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Μπορεί να συμβεί γρήγορη διάσπαση των καρκινικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκου). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ακανόνιστο καρδιακό παλμό, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), σύγχυση, μυϊκές κράμπες ή μείωση της παραγωγής ούρων. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Μετάγγιση αίματος

Αν χρειάζεστε μετάγγιση αίματος, θα πρέπει πρώτα να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για τη διασταύρωση της ομάδας αίματος.

Ενημερώστε το άτομο που πραγματοποιεί την εξέταση αίματος ότι λαμβάνετε θεραπεία με Sarclisa. Ο λόγος για αυτό είναι επειδή μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης αίματος για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελική δόση του Sarclisa.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sarclisa δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι η αποτελεσματικότητα του Sarclisa δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Sarclisa

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και οι φυτικές θεραπείες.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Sarclisa εάν έχετε ποτέ πάρει κάποιο φάρμακο για την καρδιά σας.

Το Sarclisa χρησιμοποιείται μαζί με δύο ή τρία άλλα φάρμακα στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος:

- πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή
- carfilzomib και δεξαμεθαζόνη ή
- βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη.

Για πληροφορίες σχετικά με τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται μαζί με το Sarclisa, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης τους.

Κύηση

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sarclisa.

Η χρήση του Sarclisa δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με τη χρήση του Sarclisa.

Για πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τα άλλα φάρμακα που λαμβάνονται μαζί με το Sarclisa, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων.

Θηλασμός

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sarclisa.

- Αυτό συμβαίνει επειδή το Sarclisa ενδέχεται να περάσει στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό το πώς θα μπορούσε να επηρεάσει το μωρό.
- Θα αποφασίσετε μαζί με το γιατρό σας αν το όφελος από τον θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν Sarclisa και έχουν τη δυνατότητα να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη μέθοδο αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Χρησιμοποιήστε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας – και για 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Sarclisa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Sarclisa δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το Sarclisa χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων φαρμάκων που λαμβάνετε μαζί με το Sarclisa.

Το Sarclisa περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε mL πυκνού διαλύματος προς έγχυση isatuximab, το οποίο ισοδυναμεί με 0,1 mg/kg σωματικού βάρους.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Sarclisa

Πόσο Sarclisa χορηγείται

Η ποσότητα του Sarclisa που θα σας χορηγηθεί βασίζεται στο σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg Sarclisa ανά κιλό σωματικού βάρους.

Πώς χορηγείται το Sarclisa

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το Sarclisa ως ενστάλαξη σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).

Πόσο συχνά χορηγείται το Sarclisa

Όταν το Sarclisa χρησιμοποιείται μαζί με δύο άλλα φάρμακα, τα οποία είναι είτε η πομαλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη ή το carfilzomib και η δεξαμεθαζόνη, η διάρκεια των κύκλων θεραπείας είναι 28 ημέρες (4 εβδομάδες).

- Στον κύκλο 1: Το Sarclisa χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 15 και 22,
- Στον κύκλο 2 και μετέπειτα: Το Sarclisa χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες – τις ημέρες 1 και 15.

Όταν το Sarclisa χρησιμοποιείται με τρία άλλα φάρμακα, τα οποία είναι η βορτεζομίμη, η λεναλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη:

- Για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (με τα δικά τους αρχέγονα κύτταρα):

Οι κύκλοι θεραπείας διαρκούν 42 ημέρες (6 εβδομάδες) από τον κύκλο 1 έως τον κύκλο 4 και 28 ημέρες (4 εβδομάδες) από τον κύκλο 5 και έπειτα.

- Στον κύκλο 1: Το Sarclisa χορηγείται τις ημέρες 1, 8, 15, 22 και 29,
- Από τον κύκλο 2 έως τον κύκλο 4: Το Sarclisa χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες - τις ημέρες 1, 15 και 29,
- Από τον κύκλο 5 έως τον κύκλο 17: Το Sarclisa χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες - τις ημέρες 1 και 15,
- Από τον κύκλο 18 και έπειτα: Το Sarclisa χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες - την ημέρα 1.

- Για ασθενείς που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (με τα δικά τους αρχέγονα κύτταρα):

Οι κύκλοι θεραπείας διαρκούν 42 ημέρες (6 εβδομάδες) από τον κύκλο 1 έως τον κύκλο 3.

- Στον κύκλο 1: Το Sarclisa χορηγείται τις ημέρες 1, 8, 15, 22 και 29,
- Από τον κύκλο 2 έως τον κύκλο 3: Το Sarclisa χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες - τις ημέρες 1, 15 και 29.

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί θεραπεία με το Sarclisa για όσο διάστημα ωφελείστε από αυτό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αποδεκτές.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από το Sarclisa

Θα σας χορηγηθούν τα παρακάτω φάρμακα πριν από την έγχυση του Sarclisa. Αυτό γίνεται για να μειωθούν οι πιθανότητες να εμφανίσετε αντιδράσεις στην έγχυση:

- φάρμακα για τη μείωση των αλλεργικών αντιδράσεων (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για τη μείωση της φλεγμονής (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακο για τη μείωση του πόνου και του πυρετού

Αν παραλείψετε μία δόση του Sarclisa

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού σας για να εξασφαλιστεί ότι λαμβάνετε τη θεραπεία τη σωστή στιγμή προκειμένου να δράσει σωστά. Εάν χάσετε κάποιο ραντεβού, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα αποφασίσει το πώς θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Sarclisa από την κανονική

Το Sarclisa θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αν σας χορηγηθεί κατά λάθος υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα αντιμετωπίσει και θα παρακολουθήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Sarclisa

Μη διακόψετε τη θεραπεία με το Sarclisa εκτός αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Sarclisa και θα σας εξηγήσει τους ενδεχόμενους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με το Sarclisa.

Το προσωπικό του νοσοκομείου θα παρακολουθεί την κατάστασή σας στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τους αμέσως αν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αντιδράσεις στην έγχυση – Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν αισθανθείτε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή.

Σοβαρά σημεία της αντίδρασης στην έγχυση περιλαμβάνουν τα εξής:

- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- λαχάνιασμα
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση που επηρεάζει έως 1 στα 100 άτομα) με δυσκολία στην αναπνοή και πρήξιμο του προσώπου, του στόματος, του λαιμού, των χειλιών ή της γλώσσας.

Τα πιο συχνά σημεία της αντίδρασης στην έγχυση περιλαμβάνουν τα εξής:

- λαχάνιασμα
- βήχας
- ρίγη
- ναυτία

Μπορεί να εμφανίσετε και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά, να επιβραδύνει ή να διακόψει οριστικά την έγχυση του Sarclisa. Ενδέχεται, επίσης να σας χορηγήσουν πρόσθετα φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σας και την πρόληψη επιπλοκών.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν αισθανθείτε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Sarclisa ή μετά από αυτή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλότερος αριθμός ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων
- χαμηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία) – ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε ασυνήθιστο μωλωπισμό ή αιμορραγία.
- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- λοίμωξη των αεραγωγών (όπως της μύτης, των παραρρίνιων κόλπων ή του φάρυγγα)
- διάρροια
- βρογχίτιδα
- λαχάνιασμα
- ναυτία
- έμετος
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βήχας
- κόπωση (κόπωση)
- μειωμένη όρεξη
- covid-19
- θόλωση του ματιού σας (καταρράκτης)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- καρδιακά προβλήματα, που μπορεί να εμφανιστούν ως δυσκολία στην αναπνοή, βήχας ή πρήξιμο των ποδιών, όταν το Sarclisa χορηγείται μαζί με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη
- πυρετός με σοβαρή μείωση ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία) (βλ. παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sarclisa» για περισσότερες λεπτομέρειες)
- χαμηλότερος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- απώλεια βάρους
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή)
- έρπης ζωστήρας
- χαμηλότερος αριθμός ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα) τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή αν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sarclisa

Το Sarclisa θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sarclisa

- Η δραστική ουσία του Sarclisa είναι το isatuximab.
- Ένα mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg isatuximab.
- Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει είτε 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος, είτε 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι σακχαρόζη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, ιστιδίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παραγράφους 2 και 4.4).

Εμφάνιση του Sarclisa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Sarclisa είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό, το οποίο ουσιαστικά δεν περιέχει ορατά σωματίδια.

Μέγεθος συσκευασίας:

100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος (100 mg/5 mL): Κάθε κουτί περιέχει 1 ή 3 φιαλίδια.

500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος (500 mg/25 mL): Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Τα φιαλίδια SARCLISA προορίζονται για μία χρήση μόνο. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται υπό άσηπτες συνθήκες και να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχουν διαθέσιμα μέσα ανάνηψης.

Παρασκευή και χορήγηση του SARCLISA

- Υπολογίστε τη δόση (mg) του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος SARCLISA και καθορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται για τη δόση των 10 mg/kg, με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια.
- Ελέγξτε οπτικά το πυκνό διάλυμα SARCLISA πριν από την αραίωση για να βεβαιωθείτε ότι δεν περιέχει σωματίδια και δεν είναι αποχρωματισμένο.
- Από έναν ασκό διαλύτη των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ή διαλύματος γλυκόζης 5 %, αφαιρέστε όγκο διαλύτη ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του πυκνού διαλύματος SARCLISA.
- Από το φιαλίδιο του SARCLISA αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο πυκνού διαλύματος SARCLISA και αραιώστε τον στον ασκό έγχυσης των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ή διαλύματος γλυκόζης 5 %.
- Ο ασκός έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με δις (2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή αιθυλοβινυλεστέρα (EVA).
- Αναστρέψτε απαλά τον ασκό για να ομογενοποιηθεί το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Χορηγίστε το διάλυμα προς έγχυση ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας σετ ενδοφλέβιας έγχυσης (σε PE, PVC με ή χωρίς DEHP, πολυβουταδιένιο (PBD) ή πολυουρεθάνη (PU)) με εν σειρά φίλτρο 0,22 μικρών (σουλφονικός πολυαιθέρας (PES), πολυσουλφόνη ή νάιλον).
- Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης για μία χρονική περίοδο που θα εξαρτηθεί από τον ρυθμό έγχυσης (βλ. ευρωπαϊκή ΠΧΠ, παράγραφος 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).
- Χρησιμοποιήστε το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης SARCLISA αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C, εκτός εάν έχει πραγματοποιηθεί αραίωση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.
- Δεν απαιτείται προστασία από το φως για τον παρασκευασμένο ασκό έγχυσης σε ένα τυπικό περιβάλλον με τεχνητό φως.
- Το διάλυμα SARCLISA δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Απορρίπτετε όλες τις μη χρησιμοποιημένες ποσότητες του διαλύματος. Όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες.