

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg izatuksymabu.

Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5 ml).

Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25 ml).

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z linii komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego, ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy SARCLISA powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

Premedykacja

Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem.

- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem.
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek).
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu oraz izatuksymabu i karfilzomibu.

Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego SARCLISA, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne.

Postępowanie w przypadku neutropenii

Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 4 podawanie produktu leczniczego SARCLISA należy odroczyć do chwili, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie poprawie do co najmniej $1,0 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Pd) lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Kd), zgodnie ze schematem w Tabeli 1:

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem

Cykle	Schemat dawkowania
Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)
Cykl 2 i następne	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA, patrz punkt 5.1 oraz należy zapoznać się z treścią odpowiedniej aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

Należy ściśle przestrzegać schematu dawkowania. W przypadku pominięcia podania zaplanowanej dawki produktu leczniczego SARCLISA należy ją podać jak najszybciej i odpowiednio dostosować schemat dawkowania, z zachowaniem przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dostosowanie dawki

Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego SARCLISA.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz „Sposób podawania” poniżej).

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA należy uwzględnić zalecenia odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Z analizy farmakokinetycznej populacji i bezpieczeństwa klinicznego wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2), jednak nic nie wskazuje na to, aby było u nich konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SARCLISA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy SARCLISA jest przeznaczony do podawania dożylnego. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szybkość wlewu

Po rozcieńczeniu wlew produktu SARCLISA należy podawać dożylnie z szybkością przedstawioną w Tabeli 2 poniżej (patrz punkt 5.1). Stopniowe zwiększanie szybkości wlewu należy rozważyć tylko pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem (patrz punkt 4.8).

Tabela 2: Szybkości wlewu produktu leczniczego SARCLISA

	Objętość rozcieńczenia	Szybkość początkowa	Brak reakcji związanej z wlewem	Stopień zwiększenia szybkości wlewu	Maksymalna szybkość
Pierwszy wlew	250 ml	25 ml/godz.	W czasie 60 minut	25 ml/godz. co 30 minut	150 ml/godz.
Drugi wlew	250 ml	50 ml/godz.	W czasie 30 minut	50 ml/godz. przez 30 minut, a następnie zwiększanie o 100 ml/godz.	200 ml/godz.
Kolejne wlewy	250 ml	200 ml/godz.	—	—	200 ml/godz.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4).

- U pacjentów wymagających interwencji (stopień 2, umiarkowane reakcje związane z wlewem), należy rozważyć tymczasowe przerwanie wlewu i można podać dodatkowe produkty lecznicze o działaniu objawowym. Po wystąpieniu poprawy objawów do stopnia ≤ 1 (reakcja łagodna) wlew produktu leczniczego SARCLISA można wznowić z szybkością odpowiadającą połowie szybkości początkowej, ze ścisłą obserwacją pacjenta i stosowaniem leczenia wspomagającego, odpowiednio do potrzeb. Jeżeli objawy nie nawrócą po 30

minutach, szybkość wlewu można zwiększyć do szybkości początkowej, a następnie można ją zwiększać stopniowo w sposób przedstawiony w Tabeli 2.

- Jeżeli objawy szybko nie ustąpią lub nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i zastosować dodatkowe leczenie wspomagające, odpowiednio do potrzeb.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA w badaniu ICARIA-MM oraz u 45,8% pacjentów leczonych Isa-Kd w badaniu IKEMA (patrz punkt 4.8). W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W badaniu IKEMA, reakcje na wlew wystąpiły w dniu wlewu w 99,2% przypadków. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 94,4% reakcje wystąpiły w pierwszym cyklu leczenia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należał kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, wymioty i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność (patrz punkt 4.8). Jednak po podaniu produktu leczniczego SARCLISA obserwowano również ciężkie reakcje związane z wlewem, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego SARCLISA premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka (patrz punkt 4.2). Przez cały czas podawania wlewu produktu leczniczego SARCLISA należy często monitorować podstawowe parametry życiowe. W razie potrzeby należy przerwać wlew produktu leczniczego SARCLISA i zapewnić odpowiednie środki medyczne i wspomagające (patrz punkt 4.2). W przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i wdrożyć właściwe leczenie.

Neutropenia

W przypadku pacjentów leczonych Isa-Pd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 96,1% pacjentów i jako działanie niepożądane⁽¹⁾ u 46,7% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3-4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 84,9% pacjentów i jako działanie niepożądane u 45,4% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 30,3% pacjentów, w tym u 11,8% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 25,0% neutropeniczne zakażenie. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 54,8% pacjentów i jako działanie niepożądane⁽¹⁾ u 4,5% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3- 4

stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 19,2% pacjentów (w tym u 17,5% stopnia 3 i 1,7 stopnia 4) i jako działanie niepożądane u 4,0% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 2,8% pacjentów, w tym u 1,1% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 1,7% neutropeniczne zakażenie (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego SARCLISA. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego SARCLISA i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii (patrz punkt 4.2).

⁽¹⁾ Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych zgłaszano jako działania niepożądane tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

Zakażenia

Podczas stosowania produktu leczniczego SARCLISA stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia ≥ 3 , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli (patrz punkt 4.8). Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia i w razie jego wystąpienia zastosować u nich odpowiednie, standardowe leczenie. W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybiotykowej i przeciwwirusowej.

Wtórne nowotwory złośliwe

W badaniu ICARIA-MM opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) u 6 pacjentów (3,9%) leczonych Isa-Pd i u 1 pacjenta (0,7%) leczonego Pd, w tym raka skóry u 4 pacjentów leczonych Isa-Pd i u 1 pacjenta leczonego Pd (patrz punkt 4.8). Pacjenci kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. W badaniu IKEMA opisano wystąpienie SPM u 13 pacjentów (7,3%) leczonych Isa-Kd oraz u 6 pacjentów (4,9%) leczonych Kd. SPM był nowotworem skóry u 9 pacjentów (5,1%) leczonych Isa-Kd i u 3 pacjentów (2,5%) leczonych Kd, SPM był nowotworem litym innym niż rak skóry u 5 pacjentów (2,8%) leczonych Isa-Kd i u 4 pacjentów (3,3%) leczonych Kd. Jeden pacjent (0,6%) w grupie pacjentów leczonych Isa-Kd i jeden pacjent (0,8%) w grupie Kd miał zarówno raka skóry, jak i nowotwory lite inne niż rak skóry (patrz punkt 4.8). Pacjenci z rakiem skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. Guzy lite inne niż rak skóry rozpoznano w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia u 3 pacjentów (1,7%) leczonych Isa-Kd i u 2 pacjentów (1,6%) leczonych Kd. Ogólna częstość występowania SPM u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA wynosi 3,6%. Lekarze powinni dokładnie ocenić pacjentów przed leczeniem i w trakcie leczenia, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) dotyczącymi rozwoju SPM i rozpocząć leczenie, jak wskazano.

Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego)

Izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). Aby uniknąć możliwych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SARCLISA, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Jeżeli leczenie produktem leczniczym SARCLISA zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia teoretycznego ryzyka hemolizy. W razie konieczności przetoczenia krwi w trybie pilnym, można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie AB0 i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi (patrz punkt 4.5). Brak jest obecnie dostępnych informacji na temat tego, jak długo po podaniu ostatniego wlewu może utrzymywać się wpływ produktu leczniczego SARCLISA, zaburzający wyniki pośredniego odczynu Coombsa. Na podstawie okresu półtrwania izatuksymabu ocenia się, że dodatni wynik tego badania spowodowany przez izatuksymab może się utrzymywać przez około 6 miesięcy po jego ostatnim wlewie.

Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5). To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa. W celu wykrycia tego wpływu oceniano 22 pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, którzy spełniali kryteria bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *Very Good Partial Response*, VGPR), z jedynie resztkowym dodatnim wynikiem w badaniu metodą immunofiksacji. Próbkę surowicy pobrane od tych pacjentów oceniano metodą spektrometrii masowej w celu oddzielenia sygnału izatuksymabu od sygnału białka M szpiczaka. W grupie pacjentów leczonych Isa-Kd, spośród 27 pacjentów, u których stwierdzono potencjalny wpływ leczenia i zbadanych za pomocą spektrometrii masowej na poziomie czułości testu immunofiksacji (25 mg/dl), u 15 pacjentów bez całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *non-Complete Response*, non-CR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) nie stwierdzono wykrywalnego resztkowego białka M szpiczaka. Spośród tych 15 pacjentów, 11 pacjentów miało komórki plazmatyczne w szpiku kostnym <5%. Wskazuje to, że u 11 dodatkowych z 179 pacjentów leczonych Isa-Kd (6,1%) może wystąpić całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete Response*, CR) jako najlepsza odpowiedź, prowadząca do potencjalnego odsetka CR na poziomie 45,8% (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące populacji pacjentów w podeszłym wieku ≥ 85 lat są ograniczone (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Izatuksymab nie wpływa na farmakokinetykę pomalidomidu ani karfilzomibu i odwrotnie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ponieważ białko CD38 ulega ekspresji na powierzchni erytrocytów, izatuksymab, przeciwciało anti-CD38, może zaburzać wyniki badań serologicznych, powodując potencjalne fałszywie dodatnie reakcje w pośrednim teście antyglobulinowym (pośrednim odczynie Coombsa), w badaniach wykrywających przeciwciała (przesiewowych), w panelach identyfikacji przeciwciał i w próbach krzyżowych z antyludzką globuliną (ang. *antihuman globulin*, AHG) u leczonych nim pacjentów (patrz punkt 4.4). W celu ograniczenia interakcji można potraktować erytrocyty ditiotreitem (DTT), aby nie dopuścić do ich wiązania się z izatuksymabem, lub zastosować inne lokalnie zwalidowane metody. Ponieważ układ grup krwi Kell jest również wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne należy przetaczać tylko po wykluczeniu obecności lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT.

Wpływ na elektroforezę białek surowicy i badania metodą immunofiksacji

Izatuksymab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych w monitorowaniu białka M, przy czym może on wpływać na dokładną klasyfikację odpowiedzi według kryteriów IMWG (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad toksycznym wpływem izatuksymabu na reprodukcję.

Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne będące immunoglobuliną klasy G1 przenikają przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy izatuksymab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w trakcie pierwszych kilku dni po porodzie, jednak wkrótce ich stężenie zmniejsza się do niskiego poziomu; nie można jednak wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie zaraz po porodzie. W odniesieniu do tego okresu należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać leczenie izatuksymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety. Później izatuksymab można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.

Płodność

Nie są dostępne dane z badań z udziałem ludzi i na zwierzętach, które pozwoliłyby na ustalenie potencjalnego wpływu izatuksymabu na płodność u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z izatuksymabem należy zapoznać się z treścią odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy SARCLISA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu ICARIA-MM, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 20\%$) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 61,8% pacjentów otrzymujących Isa-Pd. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (25,7%) i gorączka neutropeniczna (6,6%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,2% pacjentów leczonych Isa-Pd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 7,9% pacjentów leczonych Isa-Pd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc występujące u 1,3% pacjentów oraz inne zakażenia występujące u 2,0% pacjentów).

W badaniu IKEMA najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) są reakcje związane z wlewem (45,8%), nadciśnienie (36,7%), biegunka (36,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36,2%), zapalenie płuc (28,8%), zmęczenie (28,2%), duszność (27,7%), bezsenność (23,7%), zapalenie oskrzeli (22,6%) i ból pleców (22,0%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 59,3% pacjentów otrzymujących Isa-Kd. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc (21,5%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 8,5% pacjentów leczonych Isa-Kd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 3,4% pacjentów leczonych Isa-Kd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc i niewydolność serca, oba występujące u 1,1% pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane opisano zgodnie ze skalą toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*), z użyciem terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zgłoszono u 152 pacjentów, którzy otrzymali Isa-Pd, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 41 tygodni w badaniu ICARIA-MM (patrz punkt 5.1).

Tabela 3^a: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM)

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=152)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{b,c}	Bardzo często	47 (30,9)	40 (26,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	43 (28,3)	5 (3,3)
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	36 (23,7)	5 (3,3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Rak kolczystokomórkowy skóry	Często	4 (2,6)	2 (1,3)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^d	Bardzo często	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia z gorączką	Bardzo często	18 (11,8)	18 (11,8)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^c	Niezbyt często	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*	Często	15 (9,9)	2 (1,3)
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	7 (4,6)	3 (2,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	23 (15,1)	6 (3,9)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	Bardzo często	39 (25,7)	3 (2,0)
	Nudności*	Bardzo często	23 (15,1)	0
	Wymioty*	Bardzo często	18 (11,8)	2 (1,3)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała*	Często	10 (6,6)	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ^c	Bardzo często	58 (38,2)	4 (2,6)

^a W Tabeli 3 podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE). Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych podano w Tabeli 5.

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie hemofilne, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

^c Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^d Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

^e Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego.

* Bez stopnia 4

Działania niepożądane zgłoszono u 177 pacjentów, którzy otrzymali Isa-Kd, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 80 tygodni w badaniu IKEMA (patrz punkt 5.1).

Tabela 4^a: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=177)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{b,c}	Bardzo często	28,8%	20,9%
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	36,2%	3,4%
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	22,6%	2,3%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie*	Bardzo często	36,7%	20,3%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry*	Często	5,1%	0,6%
	Guzy lite inne niż rak skóry	Często	3,4%	1,7%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^d	Często	4,5%	4,0%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^e	Niezbyt często	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	27,7%	5,1%
	Kaszel*	Bardzo często	19,8%	0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	Bardzo często	36,2%	2,8%
	Wymioty*	Bardzo często	15,3%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*	Bardzo często	28,2%	3,4%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ^{c,*}	Bardzo często	45,8%	0,6%

^a W Tabeli 4 podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych podano w Tabeli 6.

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznicza płucna.

^c Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^d Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

^e Na podstawie wyników z badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego.

* Bez stopnia 4 lub 5.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W badaniu ICARIA-MM reakcje związane z wlewem opisano u 58 pacjentów (38,2%) leczonych produktem leczniczym SARCLISA. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, doszło do nich w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA, przy czym u 3 pacjentów (2,0%) wystąpiły one również podczas drugiego wlewu i u 2 pacjentów (1,3%) podczas czwartego wlewu. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zostały opisane u 3,9% pacjentów, stopnia 2 u 31,6% pacjentów, stopnia 3 u 1,3% pacjentów i stopnia 4 u 1,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 lub 4 należały duszność, nadciśnienie i skurcz oskrzeli.

Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Mediana czasu do przerwania wlewu wynosiła 55 minut.

Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd.

W badaniu IKEMA, reakcje związane z wlewem zgłoszono u 81 pacjentów (45,8%) leczonych Isa-Kd. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zgłoszono u 13,6%, stopnia 2 u 31,6% i stopnia 3 u 0,6% pacjentów leczonych Isa-Kd. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w 73,8% przypadków i w ciągu 2 dni w 2,5% przypadków u pacjentów leczonych Isa-Kd. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 należały duszność i nadciśnienie. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem u pacjentów leczonych izatuksymabem wynosiła 29,9%. Mediana czasu do przerwania wlewu izatuksymabu wynosiła 63 minuty. Leczenie izatuksymabem przerwano u 0,6% pacjentów z powodu reakcji związanych z wlewem (patrz punkty 4.2 i 4.4)

Zakażenia

W badaniu ICARIA-MM częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 42,8%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3 opisanym u 21,7% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 16,1% w grupie leczonej Pd i stopnia 4 u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 2,7% pacjentów w grupie leczonej Pd. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 5,4% pacjentów w grupie leczonej Pd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 4,0% pacjentów w grupie leczonej Pd. W badaniu IKEMA, częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 38,4%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3, zgłoszonym u 15,8% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 10,7% w grupie leczonej Kd i stopnia 4 u 3,4% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 2,5% w grupie leczonej Kd. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,8% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu do 4,9% w grupie leczonej Kd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 2,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 0,8% w grupie leczonej Kd (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

W badaniu IKEMA, niewydolność serca (w tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, niewydolność lewej komory i obrzęk płuc) zgłoszono u 7,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd (4,0% było stopnia ≥ 3) i u 6,6% pacjentów w grupie leczonej Kd (4,1% było stopnia ≥ 3). Ciężką niewydolność serca stwierdzono u 4,0% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Kd. Niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłoszono u 1,1% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i nie zgłoszono w grupie leczonej Kd (należy zapoznać się z aktualnymi informacjami dotyczącymi karfilzomibu).

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

Tabela 5: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM)

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon n(%) (N=152)			Pomalidomid + deksametazon n(%) (N=147)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Małopłytkowość	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

Tabela 6: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon (N=177)			Karfilzomib + deksametazon (N=122)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenia	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Limfopenia	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Małopłytkowość	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

Immunogenność

W 9 badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w których izatuksymab był stosowany w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, w tym w badaniu ICARIA-MM i IKEMA (N=1018), częstość pojawiania się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwciałowych wynosiła 1,9%. Nie stwierdzono wpływu tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo czy skuteczność izatuksymabu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie stwierdzono przypadku przedawkowania izatuksymabu w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie izatuksymab w dawce do 20 mg/kg mc.

Sposób postępowania

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku przedawkowania należy poddać pacjenta obserwacji w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast podjąć wszelkie niezbędne działania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC38.

Mechanizm działania

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przzeblonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc.

W warunkach *in vitro* izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38.

W warunkach *in vivo* we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.

W warunkach *in vitro* zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach *in vivo* w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie ICARIA-MM (EFC14335)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oceniano w badaniu ICARIA-MM (EFC14335), wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z użyciem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, z progresją choroby w okresie 60 dni po zakończeniu

wcześniejszego leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono osoby z chorobą pierwotnie oporną na leczenie.

Łącznie 307 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (Isa-Pd, 154 pacjentów) lub do grupy otrzymującej pomalidomid i deksametazon (Pd, 153 pacjentów). Leczenie było podawane w obu grupach w cyklach 28-dniowych do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. był podawany we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Pomalidomid w dawce 4 mg był przyjmowany doustnie raz na dobę od dnia 1 do dnia 21 każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon w dawce 40 mg (doustnie/dożylnie) (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat) był podawany w dniach 1, 8, 15 i 22 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres 36-86 lat), 19,9% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Ocena stanu sprawności PS (ang. *performance status*, PS) wg skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) wynosiła 0 u 35,7% pacjentów w grupie izatuksymabu i 45,1% pacjentów w grupie leczenia porównawczego, 1 u 53,9% pacjentów w grupie izatuksymabu i 44,4% pacjentów w grupie leczenia porównawczego oraz 2 u 10,4% pacjentów w grupie izatuksymabu i 10,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego. POChP lub astma występowały w przeszłości u 10,4% pacjentów w grupie izatuksymabu wobec 10,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego, a zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) występowały u odpowiednio 38,6% i 33,3% pacjentów. Stopień zaawansowania klinicznego według Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. *International Staging System*, ISS) w chwili włączenia do badania wynosił I u 37,5% pacjentów (u 41,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 33,3% pacjentów w grupie leczenia porównawczego), II u 35,5% pacjentów (u 34,4% pacjentów w grupie izatuksymabu i 36,6% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) oraz III u 25,1% pacjentów (u 22,1% pacjentów w grupie izatuksymabu i 28,1% pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Ogółem u 19,5% pacjentów (u 15,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 23,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 12,1% pacjentów (9,1% pacjentów w grupie izatuksymabu i 15,0% pacjentów w grupie leczenia porównawczego), 8,5% pacjentów (7,8% pacjentów w grupie izatuksymabu i 9,2% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) i 1,6% pacjentów (0,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 2,6% pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 2-11). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów oraz lenalidomid, a u 56,4% pacjentów zastosowano wcześniej przeszczep komórek macierzystych. Większość pacjentów (92,5%) była oporna na leczenie lenalidomidem, 75,9% na leczenie inhibitorem proteasomów i 72,6% zarówno na leczenie immunomodulacyjne, jak i na inhibitor proteasomów, a 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej linii leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 41 tygodni w grupie leczonej Isa-Pd, wobec 24 tygodni w grupie leczonej Pd.

W badaniu ICARIA-MM pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS). Poprawa PFS odpowiadała zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 40,4% u pacjentów leczonych Isa-Pd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 7, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS (ang. *overall survival*, OS) przedstawiono na Rycinach 1 i 2.

Tabela 7: Skuteczność stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])

Punkt końcowy	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N =154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
Przeżycie bez progresji choroby^{a b}		
Mediana (miesiące) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Współczynnik ryzyka ^c [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^c	0,0010	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi^d Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Iloraz szans w porównaniu z leczeniem porównawczym [dokładny 95% CI]	2,795 [1,715-4,562]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) ^c	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) + odpowiedź całkowita (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Odpowiedź częściowa (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR lub lepiej n(%) [95% CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Iloraz szans w porównaniu z leczeniem porównawczym [dokładny 95% CI]	5,026 [2,514-10,586]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) ^c	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi^{f *} Mediana w miesiącach [95% CI] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

^b Dane pacjentów bez progresji choroby lub zgonu przed datą graniczną analizy lub datą rozpoczęcia kolejnego leczenia szpiczaka zostały odcięte w dniu ostatniej ważnej oceny choroby, w ramach której nie wykazano progresji choroby, przeprowadzonej przed rozpoczęciem kolejnego leczenia szpiczaka (o ile zostało zastosowane) lub datą graniczną analizy, jeśli nastąpiła wcześniej.

^c Stratyfikacja według wieku (<75 lat w porównaniu z ≥75 lat) i liczby wcześniejszych linii leczenia (2 lub 2 w porównaniu z >3) według IRT.

^d sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG.

^e Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

^f Czas trwania odpowiedzi był ustalany w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź \geq PR (93 pacjentów w grupie izatuksymabu i 54 pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Długości czasu trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

^g CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

*Data graniczna zbierania danych: 11 października 2018 r. Mediana okresu obserwacji = 11,60 miesiący. HR<1 na korzyść grupy leczonej Isa-Pd.

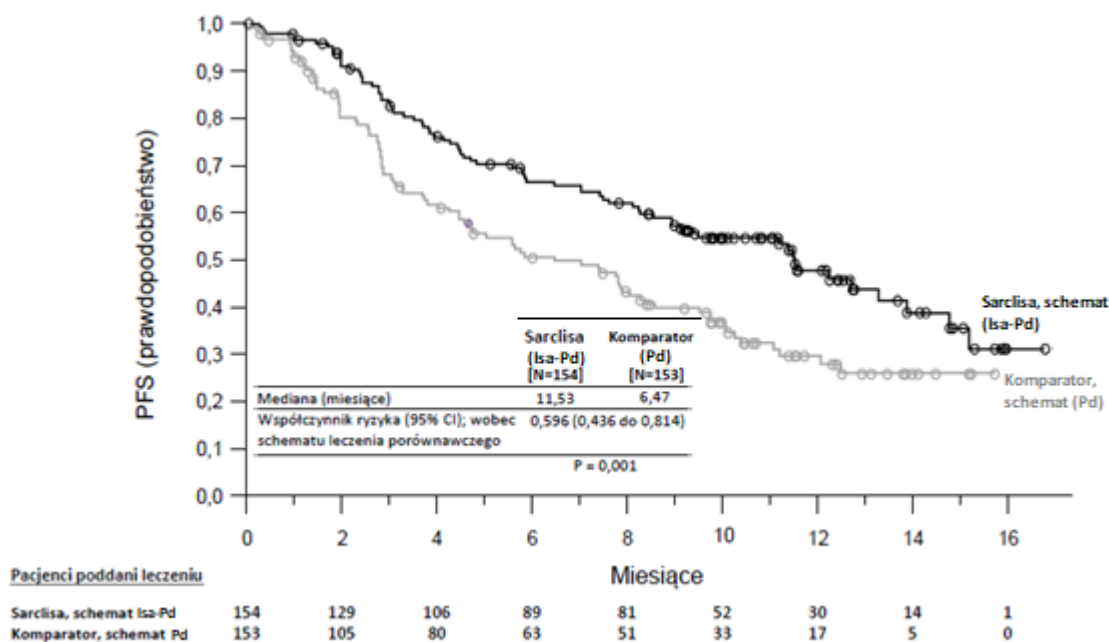
NR: nie osiągnięto

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego (ocena centralnego laboratorium) mediana PFS wynosiła 7,49 (95% CI: od 2,628 do NC) w grupie leczonej Isa-Pd i 3,745 (95% CI: od 2,793 do 7,885) w grupie leczonej Pd (HR=0,655; 95% CI: od 0,334 do 1,283). Poprawę PFS w grupie leczonej Isa-Pd obserwowano również u pacjentów w wieku \geq 75 lat (HR=0,479; 95% CI: od 0,242 do 0,946), ze stopniem III wg ISS w chwili przystąpienia do badania (HR=0,635; 95% CI: od 0,363 do 1,110), z wyjściowym klirensiem kreatyniny <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała (HR=0,502; 95% CI: od 0,297 do 0,847), po >3 wcześniej zastosowanych liniach leczenia (HR=0,590; 95% CI: od 0,356 do 0,977), u pacjentów opornych na wcześniejsze linie leczenia lenalidomidem (HR=0,593; 95% CI: od 0,431 do 0,816) lub inhibitorem proteasomów (HR=0,578; 95% CI: od 0,405 do 0,824) i u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem w ramach ostatniej zastosowanej linii leczenia przed przystąpieniem do badania (HR= 0,601; 95%CI: od 0,436 do 0,828).

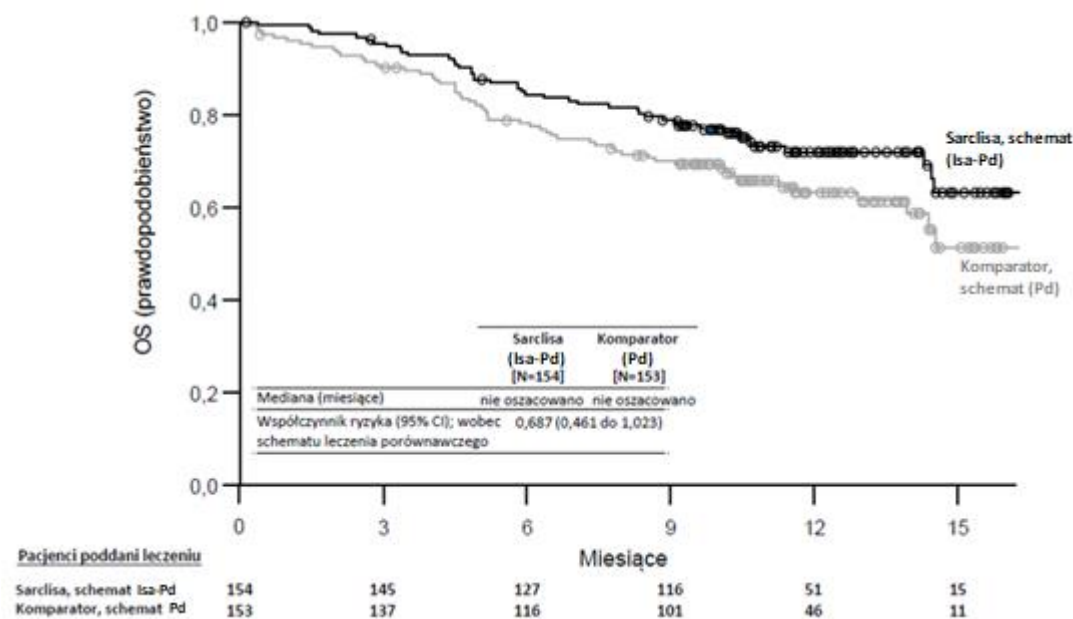
Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania Isa-Pd u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 35 dni w grupie Isa-Pd, w porównaniu z 58 dniami w grupie Pd. Ponieważ mediana czasu obserwacji wynosiła 11,56 miesiąca w grupie Isa-Pd i 11,73 miesiąca w grupie Pd, nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia w żadnej z grup terapeutycznych. Współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,687 (95% CI: 0,461-1,023, wartość p=0,0631).

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM (ocena przez IRC)



Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera OS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM



Data graniczna zbierania danych = 11 października 2018 r.

W badaniu ICARIA-MM (EFC14335) stosowano wlew izatuksymabu w objętości zależnej od masy ciała. Metoda infuzji w stałej objętości opisana w punkcie 4.2 została oceniona w części B badania TCD14079, przy czym symulacje farmakokinetyczne potwierdziły istnienie minimalnych różnic pomiędzy farmakokinetyką po wstrzyknięciu objętości zależnej od masy ciała pacjenta i stałej objętości 250 ml (patrz punkt 5.2). W części B badania TCD14079 nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa lub różnic skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z badaniem ICARIA-MM.

Badanie IKEMA (EFC15246)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem oceniano w badaniu IKEMA (EFC15246), wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej od jednej do trzech linii leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie, którzy byli wcześniej leczeni karfilzomibem lub którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38. Łącznie 302 pacjentów randomizowano w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (Isa-Kd, 179 pacjentów) lub do grupy otrzymującej karfilzomib i deksametazon (Kd, 123 pacjentów). Leczenie podawano w obu grupach w cyklach 28-dniowych, do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. podawano we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Karfilzomib podawano we wlewie dożylnym w dawce 20 mg/m² pc. w dniach 1 i 2; w dawce 56 mg/m² pc. w dniach 8, 9, 15 i 16 w trakcie cyklu 1; i w dawce 56 mg/m² pc. w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 w trakcie kolejnych 28-dniowych cykli. Deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu i (lub) wlewów karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni) podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 33-90 lat), 8,9% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Ocena PS wg skali sprawności ECOG wynosiła 0 u 53,1% pacjentów w grupie Isa-Kd i 59,3% pacjentów w grupie Kd, 1 u 40,8% pacjentów w grupie Isa-Kd i 36,6% pacjentów w grupie Kd, 2 u 5,6% pacjentów w grupie Isa-Kd i 4,1%

pacjentów w grupie Kd oraz 3 u 0,6% pacjentów w grupie Isa-Kd i 0% pacjentów w grupie Kd. Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) wyniósł 24,0% w grupie Isa-Kd, w porównaniu do 14,6% w grupie Kd. Stopień zaawansowania klinicznego według ISS w chwili włączenia do badania wynosił I u 53,0% pacjentów, II u 31,1% pacjentów oraz III u 15,2% pacjentów. Stopień zaawansowania klinicznego według Zmodyfikowanego Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. *Revised International Staging System, R-ISS*) w chwili włączenia do badania wynosił I u 25,8% pacjentów, II u 59,6% pacjentów oraz III u 7,9% pacjentów. Ogółem u 24,2% pacjentów występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 11,3%, 13,9% i 2,0% pacjentów. Ponadto, mutację gain(1q21) wykryto u 42,1% pacjentów.

Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła 2 (zakres: 1-4), a 44% pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia. W sumie 89,7% pacjentów otrzymało wcześniej inhibitory proteasomów, 78,1% otrzymywało wcześniej immunomodulatory (w tym 43,4% otrzymało wcześniej lenalidomid), a 61,3% otrzymało wcześniej przeszczep komórek macierzystych. W sumie 33,1% pacjentów było opornych na wcześniej podawane inhibitory proteasomów, 45,0% było opornych na wcześniej podawane immunomodulatory (w tym 32,8% opornych na lenalidomid), a 20,5% było opornych zarówno na inhibitor proteasomów, jak i na immunomodulator.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 80 tygodni w grupie leczonej Isa-Kd, wobec 61,4 tygodni w grupie leczonej Kd.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania IKEMA był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Poprawa PFS odpowiadała zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46,9% u pacjentów leczonych Isa-Kd w porównaniu do pacjentów leczonych Kd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 8, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS przedstawiono na Rycinie 3.

Tabela 8: Skuteczność produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])

Punkt końcowy	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N=179	Karfilzomib + deksametazon N=123
Przeżycie bez progresji choroby^a Mediana (miesiące) [95% CI] Współczynnik ryzyka ^b [95% CI] Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR]
	0,531 [0,318-0,889] 0,0013	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi^c Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) ^b	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Odpowiedź całkowita (CR)	39,7%	27,6%
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	33,0%	28,5%
Odpowiedź częściowa (PR)	14,0%	26,8%
VGPR lub lepiej (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) ^{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 - 0,3643]
Brak obecności minimalnej choroby resztkowej (MDR)^g [95% CI] ^d Wartość p (stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	
Czas trwania odpowiedzi^h *(PR lub lepiej) Mediana w miesiącach [95% CI] ⁱ Współczynnik ryzyka ^b [95% CI]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

^a Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

^b Stratyfikacja na podstawie liczby wcześniej stosowanych linii leczenia (1 w porównaniu z >1) i R-ISS (I lub II w porównaniu z III, w porównaniu z niesklasyfikowanymi) zgodnie z IRT.

^c sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG.

^d Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

^e Nominalna wartość p.

^f CR będzie określona w ostatecznej analizie.

^g Na podstawie poziomu czułości 10^{-5} w badaniu NGS (ang. Next-Generation Sequencing) w populacji ITT.

^h Na podstawie pacjentów odpowiadających w populacji ITT. Estymacja Kaplana-Meiera dotycząca czasu trwania odpowiedzi.

ⁱ CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

*Data graniczna zbierania danych: 7 lutego 2020 r. Mediana czasu obserwacji = 20,73 miesiący. HR<1 na korzyść grupy leczonej Isa-Kd.

NR: nie osiągnięto, ang. not reached.

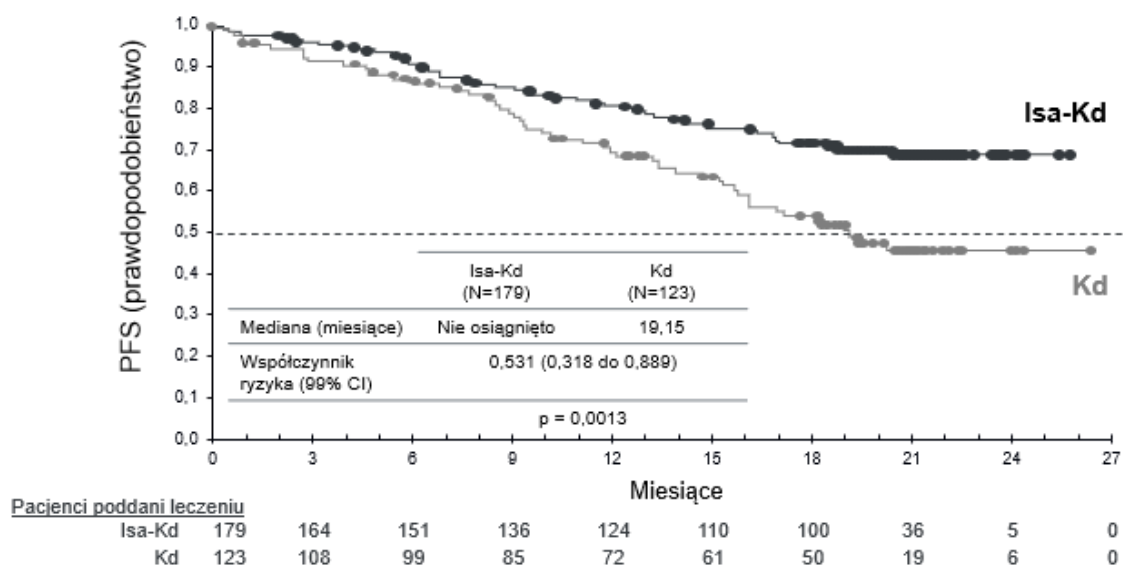
Poprawę PFS w grupie otrzymującej Isa-Kd obserwowano u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (ocena centralnego laboratorium, HR=0,724; 95% CI: 0,361 do 1,451), nieprawidłowościami chromosomalnymi, z mutacją gain (1q21), (HR=0,569; 95% CI: 0,330 do 0,981), w wieku ≥ 65 lat (HR=0,429; 95% CI: 0,248 do 0,742), z wyjściowym eGFR liczonym według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR=0,273; 95% CI: 0,113 do 0,660), z >1 wcześniej stosowaną linią leczenia (HR=0,479; 95% CI: 0,294 do 0,778), z ISS stopnia III na początku badania (HR=0,650; 95% CI: 0,295 do 1,434) i u pacjentów opornych na wcześniejsze linie leczenia lenalidomidem (HR=0,598; 95% CI: 0,339 do 1,055).

W analizie wrażliwości bez wykluczania dalszego leczenia szpiczaka, mediana PFS nie została osiągnięta (NR) w grupie Isa-Kd, w porównaniu z 19,0 miesiący (95% CI: 15,38 do NR) w grupie Kd (HR = 0,572; 99% CI: 0,354 do 0,925, p=0,0025).

Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania Isa-Kd u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,08 miesiący w grupie leczonej Isa-Kd i 1,12 miesiący w grupie leczonej Kd. Z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,73 miesiący, zmarło 17,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 20,3% pacjentów w grupie leczonej Kd.

Rycina 3 - Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie IKEMA (ocena przez IRC)



Data graniczna zbierania danych = 7 lutego 2020 r.

Wśród pacjentów z wartością wyjściową eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m², całkowitą odpowiedź nerek (≥ 60 ml/min/1,73 m² w ≥ 1 analizie po rozpoczęciu badania) obserwowano u 52,0% (13/25) pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 30,8% (4/13) w grupie leczonej Kd. Utrzymująca się całkowita odpowiedź nerek (≥ 60 dni) wystąpiła u 32,0% (8/25) pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 7,7%

(1/13) w grupie leczonej Kd. U 4 pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 3 pacjentów w grupie leczonej Kd, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek na początku badania (eGFR (MDRD) >15 do <30 ml/min/1,73 m²), minimalną odpowiedź nerek (≥ 30 do <60 ml/min/1,73 m² w ≥ 1 analizie po rozpoczęciu badania) obserwowano u 100% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 33,3% pacjentów w grupie leczonej Kd.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SARCLISA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki krwiotwórczej i limfoidalnej. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę izatuksymabu oceniano u 476 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem podawanym we wlewie dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc. podawanych raz na tydzień; co 2 tygodnie; co 2 tygodnie przez 8 tygodni, a następnie co 4 tygodnie; bądź też co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie.

Izatuksymab wykazuje nieliniową farmakokinetykę z dystrybucją zależną od cząsteczek docelowych, z powodu wiązania się leku z receptorem CD38.

Ekspozycja na izatuksymab (pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, ang. *area under the curve*, AUC) ulega zwiększeniu w sposób więcej niż proporcjonalny do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 1 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania co 2 tygodnie, zaś nie obserwuje się odchylenia od proporcjonalności do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 5 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania leku co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Wynika to z wysokiego udziału nieliniowego klirensu zależnego od cząsteczek docelowych w klirensie całkowitym w przypadku dawek poniżej 5 mg/kg mc., który staje się pomijalny w przypadku większych dawek. Po podawaniu izatuksymabu w dawce 10 mg/kg mc. co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie mediana czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosiła 18 tygodni, z 3,1-krotną akumulacją. W badaniu klinicznym ICARIA-MM, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0%) i 72600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,7%). Pomimo zmiany z metody podawania wlewu izatuksymabu w zależności od masy ciała na metodę podawania wlewu o stałej objętości, która spowodowała zmiany t_{max} , zmiana metody miała ograniczony wpływ na ekspozycję farmakokinetyczną, przy porównywalnej wartości symulowanego C_{max} w stanie stacjonarnym (283 $\mu\text{g/ml}$ w porównaniu z 284 $\mu\text{g/ml}$) i C_{min} po 4 tygodniach (119 $\mu\text{g/ml}$ w porównaniu z 119 $\mu\text{g/ml}$) dla pacjentów o średniej masie ciała (76 kg). C_{max} i C_{min} dla pacjentów z innych grup masy ciała były również porównywalne. W badaniu klinicznym IKEMA, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 655 $\mu\text{g/ml}$ (30,8%) i 159000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,1%).

Równoczesne podawanie izatuksymabu z pomalidomidem lub izatuksymab z karfilzomibem nie miało wpływu na farmakokinetykę tych leków.

Dystrybucja

Oszacowana całkowita objętość dystrybucji izatuksymabu wynosi 8,75 l.

Metabolizm

Ponieważ izatuksymab jest dużym białkiem, powinien być metabolizowany w wyniku nieulegających wysyceniu procesów katabolizmu proteolitycznego.

Eliminacja

Izatuksymab jest eliminowany w dwóch równoległych szlakach, tj. w nieliniowym szlaku zależnym od cząsteczek docelowych dominującym w przypadku jego małych stężeń oraz w nieswoistym szlaku liniowym dominującym w przypadku większych stężeń. W zakresie stężeń terapeutycznych w osoczu dominuje szlak liniowy i stężenie leku zmniejsza się z czasem o 50% do wartości w stanie stacjonarnym wynoszącej 9,55 ml/h (0,229 l/dobę). W rezultacie końcowy okres półtrwania leku wynosi 28 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 476 pacjentów w wieku od 36 do 85 lat wykazała ekspozycję na izatuksymab u pacjentów w wieku <75 lat (n=406) porównywalną do obserwowanej u pacjentów w wieku ≥75 lat (n=70).

Płeć

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 207 pacjentek (43,5%) i 269 pacjentów (56,5%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu płci na farmakokinetykę izatuksymabu.

Rasa

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 377 pacjentów rasy białej (79%), 25 pacjentów rasy żółtej (5%), 18 pacjentów rasy czarnej (4%) i 33 pacjentów innych ras (7%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu rasy na farmakokinetykę izatuksymabu.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji z wykorzystaniem danych od 476 pacjentów, klirens izatuksymabu zwiększył się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, co potwierdza słuszność dawkowania opartego o masę ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Spośród 476 pacjentów objętych analizami farmakokinetycznymi populacji, u 65 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do 1,5 razy górna granica normy (GGN) lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN] i u 1 pacjenta występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AST). Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę izatuksymabu. Wpływ umiarkowanych (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę izatuksymabu nie jest znany. Jednak ponieważ izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie powinien być usuwany z organizmu drogą metabolizmu zależnego od enzymów wątrobowych, w związku z czym zmienność czynności wątroby nie powinna wpływać na jego eliminację (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetycznych populacji obejmujących 476 pacjentów uwzględniono 192 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (60 ml/min/1,73 m² pow. ciała ≤ szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (e-GFR) <90 ml/min/1,73 m² pow. ciała), 163 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (30 ml/min/1,73 m² pow. ciała ≤ e-GFR <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) i 12 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (e-GFR <30 ml/min/1,73 m² pow. ciała). Analizy nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ zaburzeń czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu z prawidłową czynnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano stosowania izatuksymabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, chociaż wybrany gatunek nie jest reaktywny farmakologicznie, w związku z czym nie jest znana istotność tych wyników dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Histrydyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji produktu leczniczego SARCLISA w trakcie stosowania, w czasie 48 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie 8 godzin (co obejmuje czas podawania wlewu) w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Nie jest konieczna ochrona przed światłem w trakcie przechowywania w worku infuzyjnym.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 5 ml zawierający 100 mg izatuksymabu w 6 ml fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem bromobutylovym powlekanym ETFE (kopolimerem etylenu i tetrafluoroetyleny). Fiolki są zabezpieczone aluminiowym kapslem z szarą nakładką typu flip-off. Objętość napełniania

ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 5 ml (tj. wynosi ona 5,4 ml). Opakowanie zawiera jedną lub trzy fiolki.

Koncentrat 25 ml zawierający 500 mg izatuksymabu w 30 ml fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem bromobutylovym powlekanym ETFE (kopolimerem etylenu i tetrafluoroetylenu). Fiolki są zabezpieczone aluminiowym kapslem z niebieską nakładką typu flip-off. Objętość napełniania ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 25 ml (tj. wynosi ona 26 ml). Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie do podania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

- Dawkę (w mg) koncentratu produktu leczniczego SARCLISA należy obliczyć w zależności od masy ciała pacjenta (zmierzonej przed każdym cyklem, aby odpowiednio skorygować podawaną dawkę, patrz punkt 4.2). W celu uzyskania dawki wymaganej u pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki.
- Fiolki koncentratu produktu leczniczego SARCLISA należy sprawdzić wzrokowo przed rozcieńczeniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy roztworu.
- Nie wstrząsać fiolkami.
- Należy usunąć objętość równą wymaganej objętości koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z worka zawierającego 250 ml środka rozcieńczającego - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 5%.
- Należy pobrać odpowiednią objętość koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z fiolki i rozcieńczyć ją w 250 ml worku infuzyjnym z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 5%.
- Worek infuzyjny musi być wykonany z poliolefin (PO), polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z di-(2-etyloheksylo)-ftalanem (DEHP) lub octanem etylowo-winylovym (EVA).
- Delikatnie zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez odwrócenie worka. Nie wstrząsać.

Podawanie

- Roztwór do infuzji musi zostać podany we wlewie dożylnym z użyciem zestawu do infuzji dożylnych [z PE, PVC z lub bez DEHP, polibutadienu (PBD) lub poliuretanu (PU)] z wbudowanym filtrem o średnicy porów wynoszącej 0,22 mikrona [z polietersulfonu (PES), polisulfonu lub nylonu].
- Roztwór do infuzji należy podawać przez okres, którego długość zależy od szybkości wlewu (patrz punkt 4.2).
- Nie jest konieczna ochrona przed światłem przygotowanego worka infuzyjnego w standardowym otoczeniu oświetlonym sztucznym światłem.
- Roztworu produktu leczniczego SARCLISA nie należy podawać przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych równocześnie z innymi lekami.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.