

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg isatuksimaba.

Jedna bočica sadrži 100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata (100 mg/5 ml).

Jedna bočica sadrži 500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata (500 mg/25 ml).

Isatuksimab je imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko protutijelo proizvedeno na staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka [engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO]).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju isatuksimaba sadrži 1 mg polisorbata 80.

Jedna bočica s 25 ml koncentrata za otopinu za infuziju isatuksimaba sadrži 5 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bezbojna do blago žuta otopina, koja u osnovi ne sadrži vidljive čestice (pH 6,0; osmolalnost od 350 do 400 mOsm/kg).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

SARCLISA je indicirana:

- u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje dvije terapije koje su uključivale lenalidomid i inhibitor proteasoma i kojima je bolest uznapredovala tijekom posljednje terapije.
- u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju matičnih stanica.
- u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom za indukcijsko liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju matičnih stanica.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Lijek SARCLISA treba primijeniti zdravstveni radnik u okruženju u kojem je odmah dostupna oprema za oživljavanje.

## Premedikacija

### *Prevenција reakcije na infuziju*

Prije infuzije lijeka SARCLISA potrebno je primijeniti sljedeće lijekove kao premedikaciju radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju i njihove težine:

- deksametazon u dozi od 40 mg peroralno ili intravenski (ili 20 mg peroralno ili intravenski u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina): kod primjene u kombinaciji s isatuksimabom i pomalidomidom  
  
deksametazon u dozi od 20 mg (intravenski na dane primjene infuzije isatuksimaba i/ili karfilzomiba, a preostale dane peroralno): kod primjene u kombinaciji s isatuksimabom i karfilzomibom  
  
deksametazon u dozi od 20 mg (intravenski na dane primjene infuzije isatuksimaba, a preostale dane peroralno): kod primjene u kombinaciji s isatuksimabom, bortezomibom i lenalidomidom
- montelukast u dozi od 10 mg peroralno (ili ekvivalent), barem u 1. ciklusu.
- paracetamol u dozi od 650 mg do 1000 mg peroralno (ili ekvivalent)
- H<sub>2</sub> antagonisti (ranitidin 50 mg i.v. ili ekvivalent [npr. cimetidin]) ili peroralni inhibitori protonске pumpe (npr. omeprazol, esomeprazol)
- difenhidramin u dozi od 25 mg do 50 mg intravenski ili peroralno (ili ekvivalent [npr. cetirizin, prometazin, deksklorfeniramin]). Intravenska primjena poželjna je barem za prve 4 infuzije.

Navedena preporučena doza deksametazona (oralna ili intravenska) odgovara ukupnoj dozi koju treba primijeniti samo jedanput prije infuzije, kao dio premedikacije i osnovnog liječenja, prije primjene isatuksimaba i pomalidomida, prije primjene isatuksimaba i karfilzomiba te prije primjene isatuksimaba, bortezomiba i lenalidomida.

Preporučene lijekove za premedikaciju treba primijeniti 15 – 60 minuta prije početka infuzije lijeka SARCLISA. U bolesnika u kojih se ne pojavi reakcija na infuziju tijekom prve 4 primjene lijeka SARCLISA može se ponovno razmotriti potreba za daljnjom premedikacijom.

### Zbrinjavanje neutropenije

Radi smanjenja rizika od neutropenije treba razmotriti primjenu faktora stimulacije kolonija (npr. faktor stimulacije kolonije granulocita [engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]). U slučaju neutropenije 3. ili 4. stupnja ili febrilne neutropenije i/ili neutropenijske infekcije primjenu lijeka SARCLISA treba odgoditi ili izostaviti do oporavka (vidjeti dio 4.4).

### Prevenција infekcije

Tijekom liječenja treba razmotriti primjenu antibakterijske i antivirusne profilakse (kao što je profilaksa za herpes zoster) u skladu sa smjernicama za liječenje (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje

Preporučena doza lijeka SARCLISA iznosi 10 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (Isa-Pd) ili u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom (Isa-Kd) ili u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (Isa-VRd):

Raspored primjene lijeka SARCLISA prikazan je u Tablicama 1, 2 i 3:

**Tablica 1: Raspored primjene lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom ili u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom**

Ciklusi	Raspored primjene
1. ciklus (28-dnevni ciklus)	1., 8., 15. i 22. dan (svaki tjedan)
2. ciklus i svaki sljedeći (28-dnevni ciklusi)	1. i 15. dan (svaka 2 tjedna)

Svaki ciklus liječenja traje 28 dana. Liječenje se ponavlja do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

**Tablica 2: Raspored primjene lijeka SARCLISA u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom za bolesnike s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju matičnih stanica (IMROZ)**

Ciklusi	Raspored primjene
1. ciklus (42-dnevni ciklus)	1., 8., 15., 22. i 29. dan
2. – 4. ciklus (42-dnevni ciklusi)	1., 15. i 29. dan (svaka 2 tjedna)
5. – 17. ciklus (28-dnevni ciklusi)	1. i 15. dan (svaka 2 tjedna)
18. ciklus i svaki sljedeći (28-dnevni ciklusi)	1. dan (svaka 4 tjedna)

Svaki ciklus liječenja sastoji se od razdoblja od 42 dana od 1. do 4. ciklusa i od razdoblja od 28 dana od 5. ciklusa nadalje. Liječenje se ponavlja do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

**Tablica 3: Raspored primjene lijeka SARCLISA u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom za bolesnike s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju matičnih stanica (GMMG-HD7)**

Ciklusi	Raspored primjene
<i>Indukcijsko liječenje</i>	
1. ciklus (42-dnevni ciklus)	1., 8., 15., 22. i 29. dan
2. – 3. ciklus (42-dnevni ciklusi)	1., 15. i 29. dan (svaka 2 tjedna)
Prekid za intenziviranje liječenja (kemoterapija visokim dozama i autologna transplantacija matičnih stanica) nakon čega slijedi standardna terapija održavanja.	

Svaki ciklus liječenja sastoji se od razdoblja od 42 dana.

Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s lijekom SARCLISA vidjeti dio 5.1 i njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

#### Propuštena doza

Raspored primjene mora se pažljivo slijediti. Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka SARCLISA, treba je primijeniti što je prije moguće te sukladno tome prilagoditi raspored primjene kako bi se održao interval između doza.

### Prilagodbe doze

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka SARCLISA.

Ako se u bolesnika pojave reakcije na infuziju, potrebno je prilagoditi primjenu lijeka (vidjeti odlomak „Način primjene“ u nastavku) ili u slučaju neutropenije 3. ili 4. stupnja, ili febrilne neutropenije i/ili neutropenijske infekcije (vidjeti „Zbrinjavanje neutropenije“ iznad).

Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s lijekom SARCLISA vidjeti njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, ne preporučuje se prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i kliničkim podacima, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ( $GFR \geq 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) do teškim ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) oštećenjem bubrežne funkcije uključujući završni stadij bubrežne bolesti ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 1$  do 1,5 puta veći od gornje granice normale (GGN) ili aspartat amino transferaza (AST)  $> \text{GGN}$ ). Podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin  $> 1,5$  do 3 puta veći od GGN i bilo koja vrijednost AST) i teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 3$  puta veći od GGN i bilo koja vrijednost AST) su ograničeni (vidjeti dio 5.2), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je u tih bolesnika potrebno prilagoditi dozu.

#### Pedijatrijska populacija

Lijek SARCLISA ispitivan je izvan odobrenih indikacija u djece u dobi od 28 dana do manje od 18 godina s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom ili mijeloičnom leukemijom, ali djelotvornost nije bila ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

### Način primjene

SARCLISA je namijenjena za intravensku primjenu. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### Brzina infuzije

Nakon razrjeđivanja infuziju lijeka SARCLISA treba primijeniti intravenskom infuzijom brzinom koja je navedena u Tablici 4 u nastavku (vidjeti dio 5.1). Postupno povećavanje brzine infuzije treba razmotriti samo ako nema reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.8).

**Tablica 4: Brzina infuzije lijeka SARCLISA**

	Volumen razrijeđene otopine	Početna brzina	Ako nema reakcije na infuziju	Povećanje brzine	Maksimalna brzina
Prva infuzija	250 ml	25 ml/h	tijekom 60 minuta	za 25 ml/h svakih 30 minuta	150 ml/h
Druga infuzija	250 ml	50 ml/h	tijekom 30 minuta	za 50 ml/h tijekom 30 minuta, a zatim povećati za 100 ml/h	200 ml/h
Daljnje infuzije	250 ml	200 ml/h	–	–	200 ml/h

Primjenu treba prilagoditi ako se u bolesnika pojave reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4)

- U bolesnika kojima je potrebna intervencija (umjerena reakcija na infuziju 2. stupnja) potrebno je razmotriti privremeni prekid infuzije i primjenu dodatnih lijekova za zbrinjavanje simptoma. Nakon poboljšanja simptoma do  $\leq 1$ . stupnja (blaga reakcija) infuzija lijeka SARCLISA može se nastaviti brzinom upola manjom od početne, pod strogim nadzorom i uz potpurnu skrb po potrebi. Ako se nakon 30 minuta simptomi ne vrate, brzina infuzije može se povećati na početnu i zatim nastaviti postupno povećavati kako je navedeno u Tablici 3.
- Ako se simptomi brzo ne povuku ili ne poboljšaju do  $\leq 1$ . stupnja nakon privremenog prekida infuzije lijeka SARCLISA, ako potraju ili se pogoršaju unatoč primjeni odgovarajućih lijekova ili ako zahtijevaju hospitalizaciju ili su opasni po život, potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom SARCLISA i po potrebi uvesti potpurno liječenje.
- U slučaju reakcija preosjetljivosti  $\geq 3$ . stupnja ili reakcija na infuziju, liječenje lijekom SARCLISA treba trajno prekinuti.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju, uglavnom blage ili umjerene, opažene su u 38,2% bolesnika liječenih lijekom SARCLISA u ispitivanju ICARIA-MM, u 45,8% bolesnika koji su primali Isa-Kd u ispitivanju IKEMA, u 24,0 % bolesnika koji su primali Isa-VRd u ispitivanju IMROZ te u 12,7% bolesnika koji su primali Isa-VRd tijekom indukcijskog razdoblja u ispitivanju GMMG-HD7 (vidjeti dio 4.8). U ispitivanju ICARIA-MM sve reakcije na infuziju nastupile su tijekom prve infuzije lijeka SARCLISA, a u 98% slučajeva povukle su se istoga dana. Najčešći simptomi reakcije na infuziju uključivali su dispneju, kašalj, zimicu i mučninu. Najčešći teški znakovi i simptomi uključivali su hipertenziju, dispneju i bronhospazam. U ispitivanju IKEMA reakcije na infuziju su u 99,2% slučajeva nastupile na dan infuzije. Među bolesnicima koji su primali Isa-Kd, u 94,4% bolesnika s reakcijom na infuziju ona se pojavila tijekom prvog ciklusa liječenja. Sve su se reakcije na infuziju povukle. Najčešći simptomi reakcije na infuziju uključivali su kašalj, dispneju, kongestiju nosa, povraćanje i mučninu. Najčešći teški znakovi i simptomi uključivali su hipertenziju i dispneju. U ispitivanju IMROZ reakcije na infuziju nastupile su u svih bolesnika na dan infuzije, uglavnom tijekom prve infuzije lijeka SARCLISA, i povukle su se isti dan u 97,3% bolesnika. Sve reakcije na infuziju su se povukle. Najčešći simptomi reakcija na infuziju uključivali su dispneju i zimicu. Najčešći teški znak i simptom bila je hipertenzija. U ispitivanju GMMG-HD7, u bolesnika koji su tijekom indukcijskog razdoblja primali Isa-VRd, u 88,1% bolesnika s reakcijom na infuziju ona se pojavila pri prvoj infuziji, a u

21,4% bolesnika pri kasnijim infuzijama. Sve su se reakcije na infuziju povukle (vidjeti dio 4.8). Međutim, nakon primjene lijeka SARCLISA također su opažene ozbiljne reakcije na infuziju uključujući teške anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8).

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju i njihova težina, bolesnicima treba prije infuzije lijeka SARCLISA dati premedikaciju montelukastom (barem u 1. ciklusu), paracetamolom, difenhidraminom ili ekvivalentom; deksametazon se mora koristiti i kao premedikacija i kao lijek za mijelom (vidjeti dio 4.2). Tijekom cijele infuzije lijeka SARCLISA potrebno je često kontrolirati vitalne znakove. Kad je to potrebno, treba privremeno prekinuti infuziju lijeka SARCLISA te poduzeti odgovarajuće medicinske i potporne mjere (vidjeti dio 4.2). Ako se simptomi ne poboljšaju do  $\leq 1$ . stupnja nakon privremenog prekida infuzije lijeka SARCLISA, ako potraju ili se pogoršaju unatoč primjeni odgovarajućih lijekova, ako zahtijevaju hospitalizaciju ili su opasni po život, potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom SARCLISA i uvesti odgovarajuće liječenje.

### Neutropenija

Među bolesnicima koji su primali Isa-Pd, neutropenija je u njih 96,1% prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima, a u 46,7% bolesnika kao nuspojava<sup>(1)</sup>, pri čemu je neutropenija 3. – 4. stupnja prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 84,9% bolesnika, a kao nuspojava u 45,4% bolesnika. Neutropenijske komplikacije opažene su u 30,3% bolesnika, uključujući febrilnu neutropeniju u 11,8% bolesnika i neutropenijske infekcije u 25,0% bolesnika. Među bolesnicima koji su primali Isa-Kd, neutropenija je u njih 54,8% prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima, a u 4,5% bolesnika kao nuspojava<sup>(1)</sup>, pri čemu je neutropenija 3. – 4. stupnja prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 19,2% bolesnika (3. stupnja u 17,5% bolesnika i 4. stupnja u 1,7% bolesnika), a kao nuspojava u 4,0% bolesnika. Neutropenijske komplikacije opažene su u 2,8% bolesnika, uključujući febrilnu neutropeniju u 1,1% bolesnika i neutropenijske infekcije u 1,7% bolesnika. Među bolesnicima koji su primali Isa-VRd u ispitivanju IMROZ, neutropenija je u njih 87,5% prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima, a u 30% bolesnika kao nuspojava, pri čemu je neutropenija 3. – 4. stupnja prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 54,4% bolesnika (3. stupnja u 35,7% bolesnika i 4. stupnja u 18,6% bolesnika), a kao nuspojava u 30% bolesnika. Neutropenijske komplikacije opažene su u 12,5% bolesnika, uključujući febrilnu neutropeniju u 2,3% bolesnika i neutropenijsku infekciju u 10,6% bolesnika. Kod bolesnika koji su primali Isa-VRd tijekom indukcijskog razdoblja u ispitivanju GMMG-HD7, neutropenija je prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 30,9% bolesnika i kao nuspojava kod 16,1% bolesnika, pri čemu je neutropenija 3. i 4. stupnja prijavljena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 5,9% bolesnika (s 3,1% 3. stupnja i 2,8% 4. stupnja) i kao nuspojava u 16,1% bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je periodički kontrolirati kompletnu krvnu sliku tijekom liječenja. Bolesnike s neutropenijom treba pratiti zbog moguće pojave znakova infekcije. Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka SARCLISA. Radi smanjenja rizika od neutropenije treba razmotriti odgodu primjene doze lijeka SARCLISA i primjenu faktora stimulacije kolonija (npr. G-CSF) (vidjeti dio 4.2).

<sup>(1)</sup> Hematološke laboratorijske vrijednosti bilježile su se kao nuspojave samo ako su dovele do prekida liječenja i/ili prilagodbe doze i/ili ako su ispunjavale kriterij za ozbiljnu nuspojavu.

### Infekcija

Kod primjene lijeka SARCLISA zabilježena je veća incidencija infekcija (uključujući infekcije  $\geq 3$ . stupnja), i to prvenstveno pneumonije, infekcije gornjih dišnih putova i bronhitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji primaju lijek SARCLISA treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova infekcije te uvesti odgovarajuće standardno liječenje. Tijekom liječenja treba razmotriti primjenu antibakterijske i antivirusne profilakse (kao što je profilaksa za herpes zoster) u skladu sa smjernicama za liječenje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

## Druge primarne zloćudne bolesti

U ispitivanju ICARIA-MM prijavljene su druge primarne zloćudne bolesti s medijanom vremena praćenja od 52,44 mjeseca u 10 bolesnika (6,6%) liječenih protokolom Isa-Pd i u 3 bolesnika (2%) liječena protokolom Pd. Druge primarne zloćudne bolesti bile su rak kože u 6 bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i u 3 bolesnika liječena protokolom Pd, solidni tumori osim raka kože u 3 bolesnika liječena Isa-Pd protokolom (jedan je bolesnik također imao rak kože) i hematološka zloćudna bolest (mijelodisplastični sindrom) u 1 bolesnika liječenog protokolom Isa-Pd (vidjeti dio 4.8). Bolesnici su nastavili s liječenjem nakon resekcije nove zloćudne bolesti, osim dva bolesnika liječena protokolom Isa-Pd. Jedan bolesnik razvio je metastatski melanom, a drugi mijelodisplastični sindrom. U ispitivanju IKEMA, s medijanom vremena praćenja od 56,61 mjeseci, druge primarne zloćudne bolesti prijavljene su u 18 bolesnika (10,2%) liječenih protokolom Isa-Kd i u 10 bolesnika (8,2%) koji su primali Kd. Rak kože je bio druga primarna zloćudna bolest u 13 bolesnika (7,3%) liječenih protokolom Isa-Kd i u 4 bolesnika (3,3%) koja su primala Kd, solidni tumori osim raka kože u 7 bolesnika (4,0%) liječenih protokolom Isa-Kd i u 6 bolesnika (4,9%) koja su primala Kd i hematološka zloćudna bolest (akutna mijeloična leukemija) u jednog bolesnika (0,8%) koji je primao Kd. Za jednog bolesnika (0,6%) u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd etiologija druge primarne zloćudne bolesti bila je nepoznata. Dva bolesnika (1,1%) u skupini liječenoj Isa-Kd protokolom i jedan bolesnik (0,8%) u skupini koja je primala Kd imali su i rak kože i solidan tumor koji nije bio rak kože (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s rakom kože nastavili su s liječenjem nakon resekcije raka kože. Solidni tumori osim raka kože dijagnosticirani su unutar 3 mjeseca nakon uvođenja terapije u 3 bolesnika (1,7%) liječena protokolom Isa-Kd i u 2 bolesnika (1,6%) koja su primala Kd. U ispitivanju IMROZ, s medijanom vremena praćenja od 59,73 mjeseca, druge primarne zloćudne bolesti prijavljene su u 42 bolesnika (16,0%) liječenih protokolom Isa-VRd (0,041 događaja po bolesnik-godini) i u 16 bolesnika (8,8%) koja su primali VRd (0,026 događaja po bolesnik-godini). Druge primarne zloćudne bolesti bile su rak kože u 22 bolesnika (8,4%) liječenih protokolom Isa-VRd i u 7 bolesnika (3,9%) koji su primali VRd, solidni tumori osim raka kože prijavljeni su u 17 bolesnika (6,5%) liječenih protokolom Isa-VRd i u 7 bolesnika (3,9%) koji su primali VRd, te hematološka zloćudna bolest u 3 bolesnika (1,1%) liječena protokolom Isa-VRd i u 2 bolesnika (1,1%) koja su primala VRd. Bolesnici s drugim primarnim zloćudnim bolestima raka kože nastavili su liječenje nakon resekcije raka kože, osim jednog bolesnika u svakoj terapijskoj skupini. Druge primarne zloćudne bolesti sa smrtnim ishodom prijavljene su u 6 bolesnika (2,3%) liječenih protokolom Isa-VRd (neuroendokrini karcinom kože, maligni melanom, karcinom pločastih stanica kože, karcinom pločastih stanica pluća, kolorektalni karcinom i rektalni adenokarcinom) i u 2 bolesnika (1,1%) koja su primala VRd (metastaze u peritoneumu i adenokarcinom kolona). U ispitivanju GMMG-HD7, tijekom indukcije, intenziviranja i praćenja bolesnika koji nisu bili sekundarno randomizirani, druge primarne zloćudne bolesti prijavljene su u 2 bolesnika (0,6%) liječena protokolom Isa-VRd i u 4 bolesnika (1,2%) koji su primali VRd. Druge primarne zloćudne bolesti bile su rak kože u 1 bolesnika (0,3%) koji je primao VRd, solidni tumori osim raka kože u 1 bolesnika (0,3%) liječenog protokolom Isa-VRd i u 2 bolesnika (0,6%) koja su primala VRd, te hematološke zloćudne bolesti u 1 bolesnika (0,3%) liječenog protokolom Isa-VRd i u 1 bolesnika (0,3%) koji je primao VRd. Ukupna incidencija drugih primarnih zloćudnih bolesti među svim bolesnicima izloženima lijeku SARCLISA iznosi 6,1%. Liječnici trebaju prije i tijekom liječenja pažljivo ocijeniti je li u bolesnika došlo do razvoja druge primarne zloćudne bolesti, u skladu sa smjericama Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG), te prema potrebi uvesti liječenje.

## Sindrom lize tumora

Prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) u bolesnika koji su primali isatuksimab. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati te poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

## Utjecaj na nalaze seroloških testova (indirektni antiglobulinski test)

Budući da se vezuje za CD38 na eritrocitima, isatuksimab može dovesti do lažno pozitivnog nalaza indirektnog antiglobulinskog testa (indirektni Coombsov test). Ova interferencija s indirektnim Coombsovim testom može potrajati najmanje 6 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka SARCLISA. Kako bi se izbjegli mogući problemi s transfuzijom eritrocita, prije prve infuzije treba odrediti

bolesnikovu krvnu grupu i provesti probirne testove. Prije početka liječenja lijekom SARCLISA može se razmotriti fenotipizacija u skladu s lokalnom praksom. Ako je liječenje lijekom SARCLISA već započelo, treba o tome obavijestiti banku krvi. Bolesnike treba nadzirati zbog teoretskog rizika od hemolize. Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/Rh-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s lokalnom praksom banke krvi (vidjeti dio 4.5).

#### Utjecaj na utvrđivanje potpunog odgovora

Isatuksimab je IgG-kapa monoklonsko protutijelo koje bi se moglo detektirati pri elektroforezi serumskih proteina (engl. *serum protein electrophoresis*, SPE) kao i u imunofiksacijskim testovima koji se koriste za kliničko praćenje endogenog M-proteina (vidjeti dio 4.5). Ta interferencija može utjecati na točnost utvrđivanja potpunog odgovora u nekih bolesnika s IgG-kapa mijelomskim proteinom. Testiranje na interferenciju provedeno je u 22 bolesnika iz skupine liječene protokolom Isa-Pd koji su ispunjavali kriterije za vrlo dobar djelomičan odgovor uz pozitivan nalaz na rezidualnu bolest samo u imunofiksacijskom testu. Uzorci seruma prikupljeni u tih bolesnika testirali su se masenom spektrometrijom kako bi se signal za isatuksimab razlučio od signala za mijelomski M-protein. U skupini koja je primala Isa-Kd, od 27 bolesnika kod kojih je utvrđena moguća interferencija i provedeno testiranje masenom spektrometrijom pri razini osjetljivosti imunofiksacijskog testa (25 mg/dl), u 15 bolesnika s nepotpunim odgovorom prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva nisu pronađene mjerljive rezidualne razine mijelomskog M-proteina. Od tih je 15 bolesnika njih 11 imalo < 5% plazma stanica u koštanoj srži. To upućuje na to da bi 11 dodatnih bolesnika od njih 179 koji su primali Isa-Kd (6,1%) moglo imati potpuni odgovor kao najbolji odgovor, što bi značilo da bi stopa potpunog odgovora mogla biti 45,8% (vidjeti dio 4.5).

#### Starije osobe

Podaci o primjeni u populaciji starijih bolesnika ( $\geq 85$  godina) su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 80 u jednom ml koncentrata za otopinu za infuziju isatuksimaba, što odgovara 0,1 mg/kg tjelesne težine.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Isatuksimab ne utječe na farmakokinetiku pomalidomida, karfilzomiba, bortezomiba ili lenalidomida, ni obrnuto.

#### Utjecaj na nalaze seroloških testova

Budući da se protein CD38 ekspirira na površini eritrocita, isatuksimab, koji je protutijelo na CD38, može utjecati na nalaze seroloških testova banaka krvi i dovesti do lažno pozitivnih reakcija u indirektnim antiglobulinskim testovima (indirektni Coombsov test), (probirnim) testovima na protutijela, panelima za određivanje protutijela i križnim probama s antihumanim globulinom (AHG) u bolesnika liječenih isatuksimabom (vidjeti dio 4.4). Metode za smanjivanje interferencije uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotreitolom (DTT), kako bi se prekinulo vezivanje isatuksimaba, ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja aprotutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je osigurati Kell-negativne jedinice krvi.

#### Utjecaj na elektroforezu serumskih proteina i imunofiksacijske testove

Isatuksimab se može detektirati na elektroforezi serumskih proteina (SPE) i imunofiksacijskim testovima koji se koriste za praćenje monoklonskih imunoglobulina povezanih s bolešću (M-proteina) te može utjecati na točnu klasifikaciju odgovora prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *Myeloma Working Group*, IMWG) (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s postojanim vrlo

dobrim djelomičnim odgovorom kad se sumnja na interferenciju isatuksimaba, potrebno je razmotriti korištenje validiranog IFE testa specifičnog za isatuksimab za razlikovanje isatuksimaba od bilo kojeg preostalog endogenog M-proteina u serumu bolesnika, kako bi se olakšalo određivanje potpunog odgovora.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi liječene isatuksimabom trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 5 mjeseci po njegovu završetku.

##### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni isatuksimaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja toksičnih učinaka isatuksimaba na reprodukciju u životinja. Poznato je da IgG1 monoklonska protutijela prolaze kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Ne preporučuje se primjena isatuksimaba u trudnica.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se isatuksimab u majčino mlijeko. Poznato je da se tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda humana IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko, nakon čega njihove koncentracije ubrzo padnu na nisku razinu; međutim, ne može se isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja neposredno nakon poroda. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili trajno/privremeno prekinuti liječenje isatuksimabom tijekom tog specifičnog razdoblja. Nakon toga se isatuksimab može primjenjivati tijekom dojenja, ako je to klinički potrebno.

##### Plodnost

Nisu dostupni podaci o primjeni u ljudi i životinja na temelju kojih bi se utvrdili mogući učinci isatuksimaba na plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s isatuksimabom vidjeti njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

SARCLISA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji uzimaju lijek SARCLISA prijavljeni su umor i omaglica i to treba uzeti u obzir pri upravljanju vozilima ili strojevima. Za druge lijekove koji se primjenjuju s lijekom SARCLISA, vidjeti odgovarajući važeći sažetak opisa svojstava lijeka.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

U ispitivanju ICARIA-MM najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) su neutropenija (46,7%), reakcije na infuziju (38,2%), pneumonija (30,9%), infekcija gornjih dišnih putova (28,3%), proljev (25,7%) i bronhitis (23,7%). Ozbiljne nuspojave javile su se u 61,8% bolesnika koji su primali Isa-Pd. Najčešće ozbiljne nuspojave su pneumonija (25,7%) i febrilna neutropenija (6,6%). Trajna obustava liječenja zbog nuspojava prijavljena je u 7,2% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd. Nuspojave sa smrtnim ishodom tijekom liječenja prijavljene su u 7,9% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd (nuspojave koje su se javile u više od 1% bolesnika bile su pneumonija [u 1,3% bolesnika] i druge infekcije [u 2,0% bolesnika]).

U ispitivanju IKEMA najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) su reakcije na infuziju (45,8%), hipertenzija (36,7%), proljev (36,2%), infekcija gornjih dišnih putova (36,2%), pneumonija (28,8%), umor (28,2%), dispneja (27,7%), nesanic (23,7%), bronhitis (22,6%) i bol u leđima (22,0%). Ozbiljne nuspojave javile su se u 59,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd. Najčešća ozbiljna nuspojava je pneumonija (21,5%). Trajna obustava liječenja zbog nuspojava prijavljena je u 8,5% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd. Nuspojave sa smrtnim ishodom tijekom liječenja prijavljene su u 3,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd (nuspojave koje su se javile u više od 1% bolesnika bile su pneumonija i zatajenje srca [obje su nastupile u 1,1% bolesnika]).

U ispitivanju IMROZ najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) su proljev (54,8%), periferna senzorna neuropatija (54,4%), pneumonija (39,9%), katarakta (38,0%), zatvor (35,7%), umor (34,6%), infekcije gornjih dišnih puteva (34,2%), periferni edem (32,7%), neutropenija (30,0% kao nuspojava), reakcija na infuziju (23,6%), nesanic (22,4%), bolest COVID-19 (22,4%), bol u leđima (22,1%), bronhitis (22,1%) i astenija (21,7%). Ozbiljne nuspojave javile su se u 70,7% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd. Najčešća ozbiljna nuspojava bila je pneumonija (29,7%, uključujući pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19). Nuspojave sa smrtnim ishodom tijekom liječenja (štetan događaj 5. stupnja nastao tijekom liječenja) prijavljene su u 11% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd, uključujući infektivne štetne događaje 5. stupnja nastale tijekom liječenja koji su se pojavili u 6,5% bolesnika. Trajni prekid liječenja zbog nuspojava zabilježen je u 22,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd.

U ispitivanju GMMG-HD7, tijekom indukcijskog razdoblja, najčešće nuspojave ( $\geq 10\%$ ) bile su polineuropatija (18,8%), neutropenija (16,1%) i reakcije na infuziju (12,4%). Ozbiljne nuspojave javile su se u 35,2% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su pneumonija (3,6%), pireksija (3,3%) i proljev (2,1%). Nuspojave sa smrtnim ishodom tijekom liječenja (štetan događaj 5. stupnja nastao tijekom liječenja) prijavljene su u 1,2% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd (zbog bolesti COVID-19, pneumonije uzrokovane influencom, septičkog šoka i intrakranijalnog krvarenja; svaka od njih prijavljena je u 0,3% bolesnika). Trajni prekid liječenja zbog nuspojava zabilježen je u 3% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su opisane na temelju Zajedničkih kriterija za toksičnost Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI) te COSTART i MedDRA pojmova. Učestalost se definira kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1) i nakon stavljanja lijeka u promet.

**Tablica 5: Nuspojave prijavljene u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom**

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (N = 244)	
			Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
Infekcije i infestacije	pneumonija <sup>a,b</sup>	vrlo često	34,8%	27,9%
	infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često	40,2%	3,3%
	bronhitis	vrlo često	20,9%	3,7%
	herpes zoster	često	2,5%	0,4%
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) <sup>c</sup>	rak kože	često	4,9%	1,6%
	solidni tumor (osim raka kože)	često	2,9%	1,6%
	hematološka zloćudna bolest	manje često	0,4%	0,4%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija	vrlo često	52,5%	51,6%
	trombocitopenija	vrlo često	12,7%	11,9%
	neutropenijska vrućica	često	7,4%	7,4%
	anemija	često	6,1%	4,5%
	limfopenija <sup>d</sup>	nepoznato	–	–
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	manje često	0,3%	0,3%
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	vrlo često	11,5%	1,2%
Srčani poremećaji	fibrilacija atrijska	često	5,7%	2,5%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	dispneja	vrlo često	25,8%	5,7%
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	vrlo često	34,0%	2,5%
	mučnina	vrlo često	22,1%	0%
	povraćanje	vrlo često	14,8%	0,8%
Pretrage	smanjenje tjelesne težine	često	4,9%	0%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju <sup>b</sup>	vrlo često	39,3%	2,0%

<sup>a</sup> Skupni pojam „pneumonija“ obuhvaća sljedeće pojmove: atipična pneumonija, bronhopulmonalna aspergiloza, pneumonija, pneumonija uzrokovana bakterijom *Haemophilus influenzae*, pneumonija uzrokovana virusom influence, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, bakterijska pneumonija, hemofilusna infekcija, plućna infekcija, gljivična pneumonija i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*.

<sup>b</sup> Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

<sup>c</sup> Na temelju drugih primarnih zloćudnih bolesti prijavljenih tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju i tijekom razdoblja nakon liječenja.

<sup>d</sup> Prema nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet.

**Tablica 6<sup>a</sup>: Nuspojave prijavljene u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom**

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (N = 177)	
			Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
Infekcije i infestacije	pneumonija <sup>b,c</sup>	vrlo često	28,8%	20,9%
	infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često	36,2%	3,4%
	bronhitis	vrlo često	22,6%	2,3%
	herpes zoster	često	2,3%	0,6%
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) <sup>d</sup>	rak kože	često	7,3%	1,7%
	solidni tumori (osim raka kože)	često	4,0 %	3,4%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	često	5,1%	4,5%
	neutropenija	često	4,5%	4,0%
	trombocitopenija	često	2,8%	2,3%
	limfopenija <sup>e</sup>	nepoznato	–	–
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija <sup>g</sup>	manje često	0,3%	0,3%
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	vrlo često	36,7%	20,3%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	dispneja	vrlo često	27,7%	5,1%
	kašalj	vrlo često	19,8%	0%
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često	36,2%	2,8%
	povraćanje	vrlo često	15,3%	1,1%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	28,2%	3,4%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju <sup>c</sup>	vrlo često	45,8%	0,6%

<sup>a</sup> Datum prestanka prikupljanja podataka: 7. veljače 2020. Medijan vremena praćenja = 20,73 mjeseca.

<sup>b</sup> Skupni pojam „pneumonija“ obuhvaća sljedeće pojmove: atipična pneumonija, pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija uzrokovana virusom influence, pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Legionella*, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija i plućna sepsa.

<sup>c</sup> Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

<sup>d</sup> Datum prestanka prikupljanja podataka: 7. veljače 2023. Medijan vremena praćenja = 56,61 mjesec. Na temelju drugih primarnih zloćudnih bolesti prijavljenih tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju i tijekom razdoblja nakon liječenja.

<sup>e</sup> Prema nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet.

**Tablica 7: Nuspojave prijavljene u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom, koji ne ispunjavaju uvjete za transplantaciju, liječenih isatuksimabom u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom**

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (N = 336)	
			Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
Infekcije i infestacije	pneumonija <sup>a</sup>	vrlo često	34,2%	24,1%
	bronhitis	vrlo često	22,6%	3,0%
	bolest COVID-19	vrlo često	19,9%	1,2%
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	rak kože	često	8,0%	2,7%
	solidni tumori (osim raka kože)	često	5,7%	3,6%
	hematološka zloćudna bolest	manje često	0,9%	0,3%
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija	vrlo često	28,0%	27,1%
	trombocitopenija	vrlo često	13,4%	10,7%
	anemija	često	6,3%	2,7%
	limfopenija	nepoznato	—	—
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	manje često	0,3%	0,3%
Poremećaji oka	katarakta	vrlo često	36,0%	13,1%
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	vrlo često	56,8%	8,3%
	povraćanje	često	9,5%	0,3%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	32,7%	6,5%
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju	vrlo često	27,4%	0,6%

<sup>a</sup> Skupni pojam „pneumonija“ obuhvaća sljedeće pojmove: atipična pneumonija, bronhopulmonalna aspergiloza, pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19, pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, bakterijska pneumonija, pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Haemophilus*, pneumonija uzrokovana virusom influence, pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Klebsiella*, pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Legionella*, pneumokokna pneumonija, pseudomonalna pneumonija, respiratorna sincicijska virusna pneumonija, virusna pneumonija, plućna sepsa, tuberkuloza.

MedDRA 26.0

**Tablica 8: Nuspojave prijavljene tijekom indukcijskog razdoblja u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom, koji ispunjavaju uvjete za transplantaciju, liječenih isatuksimabom u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom**

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (N=330)	
			Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
<b>Infekcije i infestacije</b>	pneumonija <sup>a b</sup>	često	5,5%	4,8%
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	solidni tumori (osim raka kože)	manje često	0,3%	0,3%
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	neutropenija	vrlo često	16,1%	16,1%
	anemija	često	3,6%	3,6%
	trombocitopenija	često	4,5%	4,5%
	limfopenija	često	3,3%	3,3%
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	anafilaktička reakcija	manje često	0,3%	0,3%
<b>Pretrage</b>	smanjen broj neutrofila	često	7,3%	7,3%
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	reakcija na infuziju <sup>b</sup>	vrlo često	12,7%	0,9%

<sup>a</sup> Skupni pojam „pneumonija“ obuhvaća sljedeće pojmove: pneumonija, pneumonija uzrokovana virusom influence, atipična pneumonija, gljivična pneumonija.

<sup>b</sup> Vidi “ Opis odabranih nuspojava ”.

### Opis odabranih nuspojava

#### Reakcije na infuziju

U ispitivanju ICARIA-MM reakcije na infuziju prijavljene su u 58 bolesnika (38,2%) liječenih lijekom SARCLISA. U svih bolesnika koji su doživjeli reakcije na infuziju, one su se javile tijekom prve infuzije lijeka SARCLISA; u 3 bolesnika (2,0%) reakcije na infuziju javile su se i tijekom 2. infuzije, a u njih dvoje (1,3%) i tijekom 4. infuzije. Reakcije na infuziju 1. stupnja prijavljene su u 3,9% bolesnika, reakcije 2. stupnja u 31,6% bolesnika, reakcije 3. stupnja u 1,3% bolesnika, a reakcije 4. stupnja u 1,3% bolesnika. Sve reakcije na infuziju bile su reverzibilne te su se u 98% slučajeva povukle istoga dana. Znakovi i simptomi reakcija na infuziju 3. ili 4. stupnja uključivali su dispneju, hipertenziju i bronhospazam.

Incidencija privremenih prekida infuzije zbog reakcija na infuziju iznosila je 28,9%. Medijan vremena do privremenog prekida infuzije iznosio je 55 minuta.

Obustava liječenja zbog reakcije na infuziju prijavljena je u 2,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd.

U ispitivanju IKEMA reakcije na infuziju prijavljene su u 81 bolesnika (45,8%) liječenog protokolom Isa-Kd. Reakcije na infuziju 1. stupnja prijavljene su u 13,6% bolesnika, reakcije 2. stupnja u 31,6% bolesnika, a reakcije 3. stupnja u 0,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd. Sve reakcije na infuziju bile su reverzibilne te su se u bolesnika koji su primali Isa-Kd u 73,8% slučajeva povukle istoga dana, a u 2,5% slučajeva nakon više od 2 dana. Znakovi i simptomi reakcija na infuziju 3. stupnja uključivali su dispneju i hipertenziju. Incidencija privremenih prekida infuzije isatuksimaba zbog reakcija na infuziju iznosila je 29,9%. Medijan vremena do privremenog prekida infuzije isatuksimaba iznosio je 63 minute. Liječenje isatuksimabom je zbog reakcije na infuziju obustavljeno u 0,6% bolesnika.

U ispitivanju IMROZ su reakcije na infuziju prijavljene u 63 bolesnika (24,0%) liječenih protokolom Isa-VRd. Reakcije na infuziju 1. stupnja prijavljene su u 1,9%, reakcije 2. stupnja u 21,3%, reakcije 3.

stupnja u 0,4%, a reakcije 4. stupnja u 0,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd. Reakcije na infuziju nastupile su u svih bolesnika na dan infuzije, uglavnom tijekom prve infuzije lijeka SARCLISA, i povukle su se isti dan u 97,3% bolesnika. Sve reakcije na infuziju su se povukle. Znakovi i simptomi reakcija na infuziju 3. ili 4. stupnja uključivali su hipertenziju, bronhospazam i hipoksiju. Incidencija privremenih prekida infuzije isatuksimaba zbog reakcija na infuziju iznosila je 20,9%. Medijan vremena do privremenog prekida infuzije isatuksimaba iznosio je 66,0 minuta. Liječenje isatuksimabom je zbog reakcije na infuziju obustavljeno u 0,8% bolesnika. U ispitivanju GMMG-HD7, tijekom indukcijskog razdoblja, reakcije na infuziju prijavljene su u 42 bolesnika (12,7%) liječenih protokolom Isa-VRd. Reakcije na infuziju 1. stupnja nisu bilježene u ispitivanju. Reakcije 2. stupnja prijavljene su u 11,8% bolesnika, 3. stupnja u 0,6%, a 4. stupnja u 0,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd. Sve reakcije na infuziju su se povukle. Incidencija privremenih prekida infuzije isatuksimaba zbog reakcija na infuziju iznosila je 7,6%. Liječenje isatuksimabom je zbog reakcije na infuziju obustavljeno u 0,3% bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Infekcije

U ispitivanju ICARIA-MM incidencija infekcija 3. ili višeg stupnja iznosila je 42,8%. Najčešće prijavljena teška infekcija bila je pneumonija; slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 21,7% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i 16,1% onih koji su primali Pd, dok su slučajevi 4. stupnja prijavljeni u 3,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i 2,7% onih koji su primali Pd. Obustava liječenja zbog infekcije prijavljena je u 2,6% bolesnika koji su primali Isa-Pd i 5,4% onih koji su primali Pd. Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 3,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i 4,0% onih koji su primali Pd. U ispitivanju IKEMA incidencija infekcija 3. ili višeg stupnja iznosila je 38,4%. Najčešće prijavljena teška infekcija bila je pneumonija; slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 15,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 10,7% onih koji su primali Kd, dok su slučajevi 4. stupnja prijavljeni u 3,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 2,5% onih koji su primali Kd. Liječenje je zbog infekcije obustavljeno u 2,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 4,9% onih koji su primali Kd. Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 2,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 0,8% onih koji su primali Kd. U ispitivanju IMROZ, incidencija infekcija 3. ili višeg stupnja iznosila je 44,9% u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i 38,1% onih koji su primali VRd. Najčešće prijavljena teška infekcija bila je pneumonija sa slučajevima 3. stupnja prijavljenim u 25,1% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd u usporedbi s 15,5% onih koji su primali VRd. Slučajevi 4. stupnja prijavljeni su u 2,3% bolesnika liječena protokolom Isa-VRd u usporedbi s 3,9% koji su primali VRd. Pneumonija 5. stupnja na temelju preferiranog termina, pojavila se u 1,5% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd u usporedbi s 1,1% onih koji su primali VRd. Prekidi liječenja zbog infekcije prijavljeni su u 8,4% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd u usporedbi s 9,4% onih koji su primali VRd. Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 6,5% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd i 4,4% onih koji su primali VRd. U ispitivanju GMMG-HD7, tijekom indukcijskog razdoblja, učestalost infekcija 3. ili višeg stupnja iznosila je 13% u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i 10,1% u onih koji su primali VRd. Najčešće prijavljena teška infekcija bila je pneumonija, pri čemu je pneumonija  $\geq$  3. stupnja prijavljena u 3,9% bolesnika koji su primali Isa-VRd u usporedbi s 2,1% koji su primali VRd. Prekidi liječenja zbog infekcije prijavljeni su u 0,3% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd u usporedbi s 0,9% onih koji su primali VRd (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima relapsnog i refraktornog multiplog mijeloma, herpes zoster je prijavljen u 2,0% bolesnika. U ispitivanju ICARIA-MM, incidencija herpesa zoster bila je 4,6% u skupini bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd u usporedbi s 0,7% u onih koji su primali Pd, a u ispitivanju IKEMA, incidencija je bila 2,3% u skupini bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd u usporedbi s 1,6% u onih koji su primali Kd. U kliničkim ispitivanjima novodijagnosticiranog multiplog mijeloma herpes zoster prijavljen je u 3,3% bolesnika. U ispitivanju IMROZ, incidencija herpes zoster bila je 5,7% u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd u usporedbi s 5,5% u skupini koja je primala VRd. U ispitivanju GMMG-HD7, tijekom indukcijskog razdoblja, incidencija herpesa zoster iznosila je 0,9% u skupini bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd u usporedbi s 0,3% u onih koji su primali VRd.

### Zatajenje srca

U ispitivanju IKEMA zatajenje srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, zatajenje lijeve klijetke i plućni edem) prijavljeno je u 7,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd ( $\geq 3$ . stupnja u 4,0% bolesnika) i 6,6% bolesnika koji su primali Kd ( $\geq 3$ . stupnja u 4,1% bolesnika). Ozbiljno zatajenje srca opaženo je u 4,0% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 3,3% onih koji su primali Kd. Zatajenje srca sa smrtnim ishodom tijekom liječenja prijavljeno je u 1,1% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd, ali ni u jednog bolesnika koji je primao Kd (vidjeti trenutno odobrene informacije o lijeku za karfilzomib).

### Laboratorijske vrijednosti hematoloških parametara

**Tablica 9: Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima hematoloških parametara u bolesnika liječenih isatuksimabom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u odnosu na one liječene pomalidomidom i deksametazonom (ICARIA-MM)**

Laboratorijski parametar	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon n (%) (N = 152)			Pomalidomid + deksametazon n (%) (N = 147)		
	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj
Anemija	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenija	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenija	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenija	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Nazivnik koji se koristio za izračun postotaka bio je broj bolesnika s najmanje jednom ocjenom laboratorijskih nalaza tijekom razmatranog razdoblja promatranja.

**Tablica 10: Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima hematoloških parametara u bolesnika liječenih isatuksimabom u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom u odnosu na one liječene karfilzomibom i deksametazonom (IKEMA)**

Laboratorijski parametar	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon % (N = 177)			Karfilzomib + deksametazon % (N = 122)		
	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj
Anemija	99,4	22,0	0	99,2	19,7	0
Neutropenija	54,8	17,5	1,7	43,4	6,6	0,8
Limfopenija	94,4	52,0	16,9	95,1	43,4	13,9
Trombocitopenija	94,4	18,6	11,3	87,7	15,6	8,2

Nazivnik koji se koristio za izračun postotaka bio je broj bolesnika s najmanje jednom ocjenom laboratorijskih nalaza tijekom razmatranog razdoblja promatranja.

**Tablica 11: Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima hematoloških parametara u bolesnika liječenih isatuksimabom u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom u odnosu na one liječene bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (IMROZ i TCD13983)**

Laboratorijski parametar	SARCLISA + bortezomib + lenalidomid + deksametazon (N = 336)			Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (N = 181)		
	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj
Anemija	99,1%	15,8%	0%	97,8%	16,0%	0%

Laboratorijski parametar	SARCLISA + borteomib + lenalidomid + deksametazon (N = 336)			Borteomib + lenalidomid + deksametazon (N = 181)		
	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj
Limfopenija	96,1%	45,5%	18,5%	92,3%	37,6%	15,5%
Trombocitopenija	94,6%	16,7%	14,6%	84,5%	19,3%	8,3%
Neutropenija	86,9%	35,4%	17,3%	80,1%	28,2%	8,8%

Nazivnik koji se koristio za izračun postotka bio je broj bolesnika s najmanje jednom ocjenom laboratorijskih nalaza tijekom razmatranog razdoblja promatranja.

CTCAE verzija: 4.03.

**Tablica 12: Hematološke laboratorijske abnormalnosti u bolesnika koji su primali isatuksimab u kombinaciji s borteomibom, lenalidomidom i deksametazonom u usporedbi s borteomibom, lenalidomidom i deksametazonom tijekom indukcijskog razdoblja (GMMG-HD7)**

Laboratorijski parametar	SARCLISA + borteomib + lenalidomid + deksametazon (N=330)			borteomib + lenalidomid + deksametazon (N=328)		
	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj	Svi stupnjevi	3. stupanj	4. stupanj
Anemija	80,0%	1,6%	0%	79,7%	0,9%	0%
Neutropenija	30,9%	3,1%	2,8%	22,9	2,5%	1,9%
Limfopenija	54,4%	15,6%	2,2%	67,4%	18,7%	5,1%
Trombocitopenija	21,6%	0,6%	0,9%	20,3%	0,3%	0%

Nazivnik korišten za izračun postotka je broj bolesnika s barem jednom procjenom laboratorijskog testa tijekom promatranog razdoblja.

### *Stariji bolesnici*

Od ukupnog broja bolesnika u kliničkim ispitivanjima lijeka SARCLISA, 42,7% (763 bolesnika) imalo je manje od 65 godina, 43,2% (772 bolesnika) imalo je 65 – 74 godine, a 14,1% (252 bolesnika) imalo je 75 ili više godina. Uočene su razlike u sigurnosti između starijih i mlađih dobnih skupina. Štetni događaji  $\geq 3$ . stupnja nastali tijekom liječenja prijavljeni su u 64,7% bolesnika mlađih od 65 godina, u 79,7% bolesnika u dobi od 65 – 74 godine i u 76,6% bolesnika u dobi od 75 ili više godina, štetni događaji 5. stupnja nastali tijekom liječenja prijavljeni su u 5,6% bolesnika mlađih od 65 godina, u 7,5% bolesnika u dobi od 65 – 74 godine, i u 12,3% bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja prijavljeni su u 46,7% bolesnika mlađih od 65 godina, u 59,3% bolesnika u dobi od 65 – 74 godine te u 61,1% bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Štetni događaji nastali tijekom liječenja koji su doveli do konačnog prekida liječenja prijavljeni su u 6,4% bolesnika mlađih od 65 godina, u 14,4% bolesnika u dobi od 65 – 74 godine i u 15,9% bolesnika u dobi od 75 ili više godina.

U ispitivanju IMROZ nisu prijavljeni štetni događaji 5. stupnja nastali tijekom liječenja u bolesnika mlađih od 65 godina, a prijavljeni su u 10,7% bolesnika u dobi od 65 – 74 godine i u 13,2% bolesnika u dobi od 75 ili više godina. U ispitivanje GMMG-HD7 uključeni su samo bolesnici do 70 godina starosti. Tijekom indukcijskog razdoblja, štetni događaji  $\geq 3$ . stupnja nastali tijekom liječenja prijavljeni su u 59,7% bolesnika mlađih od 65 godina i u 77,8% bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Štetni događaji nastali tijekom liječenja koji su doveli do konačnog prekida liječenja prijavljeni su u 1,6% bolesnika mlađih od 65 godina i u 8,3% bolesnika u dobi od 65 ili više godina, dok su štetni događaji 5. stupnja nastali tijekom liječenja prijavljeni u 0,8% bolesnika mlađih od 65 godina i u 2,8% bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

## Imunogenost

U 9 kliničkih ispitivanja (N = 1023) liječenja relapsnog ili refraktornog multiplog mijeloma (RRMM) isatuksimabom u monoterapiji i u kombiniranoj terapiji, uključujući ispitivanja ICARIA-MM i IKEMA, incidencija protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) nastalih tijekom liječenja iznosila je < 2%. Nije opažen učinak ADA-a na farmakokinetiku, sigurnost ili djelotvornost isatuksimaba. U 3 klinička ispitivanja (N = 383) novodijagnosticiranog multiplog mijeloma (NDMM) s isatuksimabom u kombinaciji s bortezumibom, lenalidomidom i deksametazonom, uključujući ispitivanja IMROZ i GMMG-HD7, incidencija stvaranja ADA-a kretala se od 9,1% do 21,6%. U ispitivanjima IMROZ i GMMG-HD7, 60% (15 od 25) odnosno 50% (4 od 8) ADA-a izazvanih liječenjem bilo je neutralizirajuće. Kod bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom primijećen je trend niže izloženosti kod bolesnika pozitivnih na ADA-e. Nije primijećen utjecaj ADA-a na djelotvornost isatuksimaba. Ne mogu se donijeti nikakvi zaključci o sigurnosti zbog male podskupine bolesnika pozitivnih na ADA-e.

## Pedijatrijska populacija

U ispitivanju faze 2 s jednom skupinom ispitanika, provedenom na 67 pedijatrijskih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom ili akutnom mijeloičnom leukemijom, u kojem je sigurnost mogla biti bila procijenjena kod svih bolesnika, nuspojave  $\geq 3$ . stupnja koje su nastupile tijekom liječenja prijavljene su u 79,1% bolesnika. Najčešće nuspojave  $\geq 3$ . stupnja koje su nastupile tijekom liječenja kod > 10% bolesnika uključivale su febrilnu neutropeniju (41,8%), septički šok (11,9%) i stomatitis (10,4%). Dodavanje lijeka SARCLISA standardnim kemoterapijama nije promijenilo očekivani sigurnosni profil opažen kod standardnih kemoterapija u ovoj pedijatrijskoj populaciji i bio je u skladu sa sigurnosnim profilom isatuksimaba za odrasle s multiplim mijelomom u ispitivanjima ICARIA i IKEMA (vidjeti dio 4.2).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Znakovi i simptomi

Nema iskustva s predoziranje isatuksimabom u kliničkim ispitivanjima. U kliničkim su se ispitivanjima primjenjivale intravenske doze isatuksimaba do 20 mg/kg.

### Liječenje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom SARCLISA. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma štetnih reakcija i odmah poduzeti sve prikladne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FC02.

## Mehanizam djelovanja

Isatuksimab je IgG1 monoklonsko protutijelo koje se vezuje za specifičan izvanstanični epitop receptora CD38. CD38 je transmembranski glikoprotein koji se u velikoj mjeri eksprimira na stanicama multiplog mijeloma.

*In vitro* isatuksimab djeluje putem mehanizama ovisnih o Fc regiji IgG-a, uključujući stanično posredovanu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), staničnu fagocitozu ovisnu o protutijelima (engl. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i citotoksičnost ovisnu o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Nadalje, isatuksimab također može potaknuti smrt tumorskih stanica induciranjem apoptoze putem mehanizama neovisnih o Fc regiji.

*In vitro* isatuksimab blokira enzimsku aktivnost CD38, koja katalizira sintezu i hidrolizu cikličke ADP-riboze (cADPR) – spoja koji mobilizira kalcij. Isatuksimab inhibira proizvodnju cADPR-a od izvanstaničnog nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD) u stanicama multiplog mijeloma.

*In vitro* isatuksimab može aktivirati prirodno ubilačke (engl. *native killer*, NK) stanice u odsutnosti CD38-pozitivnih ciljnih tumorskih stanica.

*In vivo* je u perifernoj krvi bolesnika liječenih monoterapijom isatuksimabom opaženo smanjenje apsolutnog broja svih CD16+ i CD56+ NK stanica, CD19+ B-stanica, CD4+ T-stanica i regulacijskih T-stanica (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).

U bolesnika s multiplim mijelomom monoterapija lijekom SARCLISA inducirala je klonsku ekspanziju repertoara T-staničnih receptora, što ukazuje na adaptivan imunski odgovor.

U odnosu na monoterapiju isatuksimabom, kombinacija isatuksimaba i pomalidomida *in vitro* pospješuje lizu stanica multiplog mijeloma koje ekspimiraju CD38 putem aktivnosti izvršnih stanica (ADCC) i izravnim uništavanjem tumorskih stanica. Pokusi na životinjama *in vivo*, u kojima su se koristili mišji ksenotransplantacijski modeli humanog multiplog mijeloma, pokazali su da kombinacija isatuksimaba i pomalidomida pospješuje protutumorsku aktivnost u usporedbi s aktivnošću isatuksimaba ili pomalidomida primijenjenih samostalno.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### **Relapsni i/ili refraktorni multipli mijelom**

ICARIA-MM (EFC14335)

Djelotvornost i sigurnost lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom ocjenjivale su se u multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III s dvije skupine nazvanom ICARIA-MM (EFC14335), koje se provodilo u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom. Bolesnici su prethodno primili najmanje dvije terapije koje su uključivale lenalidomid i inhibitor proteasoma, a bolest im je uznapredovala tijekom posljednjeg liječenja ili unutar 60 dana od njegova završetka. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s primarno refraktornom bolešću.

Ukupno je 307 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (Isa-Pd, 154 bolesnika) ili pomalidomida i deksametazona (Pd, 153 bolesnika). Liječenje se u obje skupine primjenjivalo u 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. SARCLISA se primjenjivala u dozi od 10 mg/kg intravenskom infuzijom svakih tjedan dana u prvom ciklusu, a zatim svaka dva tjedna. Pomalidomid se uzimao peroralno u dozi od 4 mg jedanput na dan od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Deksametazon se primjenjivao (peroralno/intravenski) u dozi od 40 mg (20 mg u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina) 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Sveukupno su demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja bile dobro ujednačene u obje skupine, uz neka manja odstupanja. Medijan dobi bolesnika iznosio je 67 godina (raspon: 36 – 86), a 19,9% bolesnika bilo je u dobi od  $\geq 75$  godina. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 35,7% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 45,1% onih iz usporedne skupine, 1 u 53,9% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 44,4% onih iz usporedne skupine te 2 u 10,4% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 10,5% onih iz usporedne skupine; 10,4% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 10,5% onih iz usporedne skupine imalo je KOPB ili astmu u anamnezi pri uključivanju u ispitivanje, a 38,6% u skupini liječenoj isatuksimabom naspram 33,3% bolesnika u usporednoj skupini imalo je oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema Međunarodnoj klasifikaciji stadija bolesti (engl. *International Staging System, ISS*) bio je I u 37,5% bolesnika (41,6% u skupini liječenoj isatuksimabom i 33,3% u usporednoj skupini), II u 35,5% bolesnika (34,4% u skupini liječenoj isatuksimabom i 36,6% u usporednoj skupini) i III u 25,1% bolesnika (22,1% u skupini liječenoj isatuksimabom i 28,1% u usporednoj skupini). Sveukupno je 19,5% bolesnika (15,6% u skupini liječenoj isatuksimabom i 23,5% u usporednoj skupini) pri uključivanju u ispitivanje imalo visokorizične kromosomske abnormalnosti: del(17p) utvrđena je u 12,1% bolesnika (9,1% u skupini liječenoj isatuksimabom i 15,0% u usporednoj skupini), t(4;14) u 8,5% bolesnika (7,8% u skupini liječenoj isatuksimabom i 9,2% u usporednoj skupini), a t(14;16) u 1,6% bolesnika (0,6% u skupini liječenoj isatuksimabom i 2,6% u usporednoj skupini).

Medijan broja prethodnih linija terapije iznosio je 3 (raspon: 2 – 11). Svi bolesnici prethodno su primali inhibitor proteasoma i lenalidomid, a 56,4% bolesnika prethodno je primilo presadak matičnih stanica. Većina bolesnika (92,5%) bila je refraktorna na lenalidomid, 75,9% na inhibitor proteasoma, a 72,6% i na imunomodulator i na inhibitor proteasoma, dok je 59% bolesnika bilo refraktorno na lenalidomid u posljednjoj liniji liječenja.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 41,0 tjedana za Isa-Pd u usporedbi s 24,0 tjedana za Pd.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju ICARIA-MM bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival, PFS*). Pобољшanje PFS-a u bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd predstavljalo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 40,4%.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i ukupno preživljenje (engl. *overall survival, OS*) na Slikama 1 i 2:

**Tablica 13: Djelotvornost lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u odnosu na pomalidomid i deksametazon u liječenju multiplog mijeloma (analiza populacije predviđene za liječenje [engl. *intent-to-treat*, ITT])**

Mjera ishoda	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N = 154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
<b>Preživljenje bez progresije bolesti<sup>a,b</sup></b>		
Medijan (mjeseci) [95% CI]	11,53 [8,936 – 13,897]	6,47 [4,468 – 8,279]
Omjer hazarda <sup>c</sup> [95% CI]	0,596 [0,436 – 0,814]	
p-vrijednost (stratificirani log-rang test) <sup>c</sup>	0,0010	
<b>Stopa ukupnog odgovora<sup>d</sup></b> Bolesnici s odgovorom (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) [95% CI] <sup>e</sup>	93 (60,4) [0,5220 – 0,6817]	54 (35,3) [0,2775 – 0,4342]
Omjer izgleda u odnosu na usporedni protokol [točan 95% CI]	2,795 [1,715 – 4,562]	
p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) <sup>c</sup>	< 0,0001	
Strogi potpuni odgovor (sCR) + potpuni odgovor (CR), n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR), n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Djelomičan odgovor (PR), n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR ili bolje n(%)</b> [95% CI] <sup>e</sup>	49 (31,8) [0,2455 – 0,3980]	13 (8,5) [0,0460 – 0,1409]
Omjer izgleda u odnosu na usporedni protokol [točan 95% CI]	5,026 [2,514 – 10,586]	
p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora<sup>f,*</sup></b> Medijan u mjesecima [95% CI] <sup>g</sup>	13,27 [10,612 – ND]	11,07 [8,542 – ND]

<sup>a</sup> Rezultate za PFS ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo za ocjenu odgovora na temelju podataka za M-protein iz centralnog laboratorija i centralne ocjene nalaza radiološkog oslikavanja prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG).

<sup>b</sup> Podaci za bolesnike kojima bolest nije uznapredovala ili koji nisu preminuli prije datuma prestanka prikupljanja podataka za analizu ili datuma uvođenja daljnje terapije za mijelom cenzurirani su s datumom posljednje valjane ocjene bolesti pri kojoj nije zabilježena progresija bolesti provedenoj prije uvođenja daljnje terapije za mijelom (ako je takva terapija uvedena) ili datuma prestanka prikupljanja podataka za analizu, što god je bilo prije.

<sup>c</sup> Stratificirano prema dobi (< 75 godina naspram ≥ 75 godina) i broju prethodnih terapijskih linija (2 ili 3 naspram > 3) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

<sup>d</sup> Strogi potpuni odgovor (engl. *stringent complete response*, sCR), potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR), vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) i djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR) ocjenjivalo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na temelju IMWG kriterija za ocjenu odgovora.

<sup>e</sup> Procijenjeno na temelju Clopper-Pearsonove metode.

<sup>f</sup> Trajanje odgovora određivalo se za bolesnike koji su postigli djelomičan ili bolji odgovor (93 bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 54 bolesnika u usporednoj skupini). Kaplan-Meierove procjene trajanja odgovora.

<sup>g</sup> Intervali pouzdanosti (CI) za Kaplan-Meierove procjene izračunati su na temelju logaritamsko-logaritamske transformacije funkcije preživljenja te Brookmeyerove i Crowleyeve metode.

\*Datum prestanka prikupljanja podataka: 11. listopada 2018. Medijan vremena praćenja = 11,60 mjeseci.

HR < 1 ide u prilog skupini liječenoj protokolom Isa-Pd.

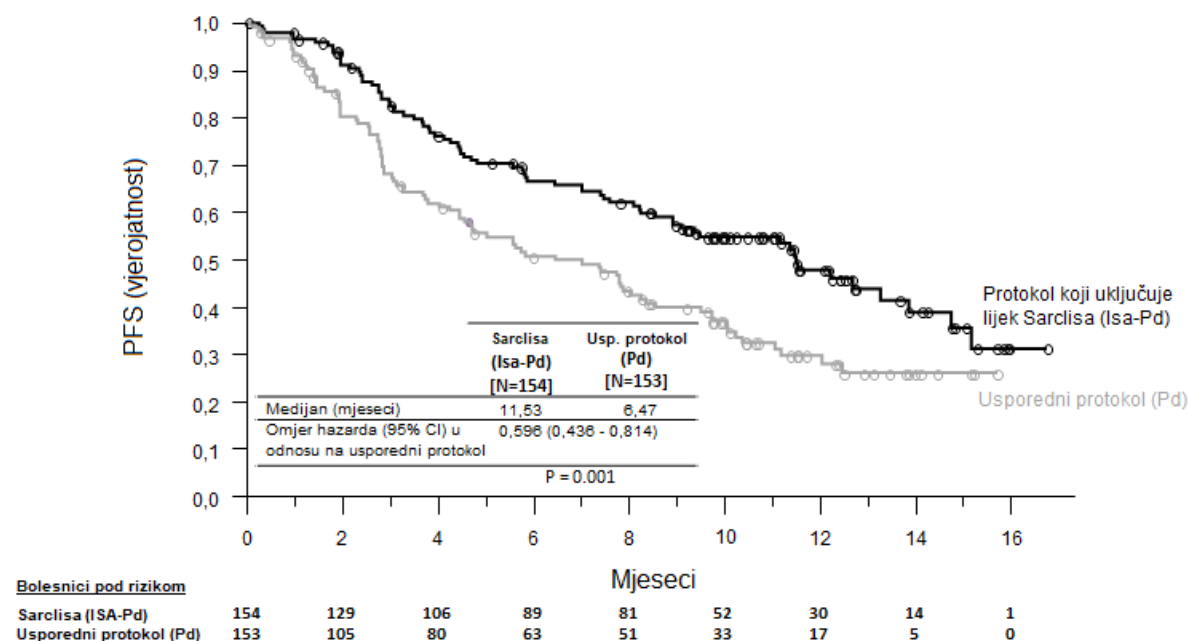
ND: nije dosegnuto

Među bolesnicima s visokim citogenetskim rizikom (prema ocjeni centralnog laboratorija) medijan PFS-a iznosio je 7,49 (95% CI: 2,628 – ne može se izračunati) u skupini liječenoj protokolom Isa-Pd te 3,745 (95% CI: 2,793 – 7,885) u skupini koja je primala Pd (HR = 0,655; 95% CI: 0,334 – 1,283). Produljenje PFS-a među bolesnicima liječenima protokolom Isa-Pd također je zabilježeno u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina (HR = 0,479; 95% CI: 0,242 – 0,946), bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali bolest stadija III prema ISS klasifikaciji (HR = 0,635; 95% CI: 0,363 – 1,110), bolesnika koji su na početku ispitivanja imali klirens kreatinina  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (HR = 0,502; 95% CI: 0,297 – 0,847), bolesnika koji su prethodno primili  $> 3$  linije liječenja (HR = 0,590; 95% CI: 0,356 – 0,977), bolesnika refraktornih na prethodno liječenje lenalidomidom (HR = 0,593; 95% CI: 0,431 – 0,816) ili inhibitorom proteasoma (HR = 0,578; 95% CI: 0,405 – 0,824) te bolesnika refraktornih na lenalidomid u posljednjoj liniji liječenja prije uključivanja u ispitivanje (HR = 0,601; 95% CI: 0,436 – 0,828).

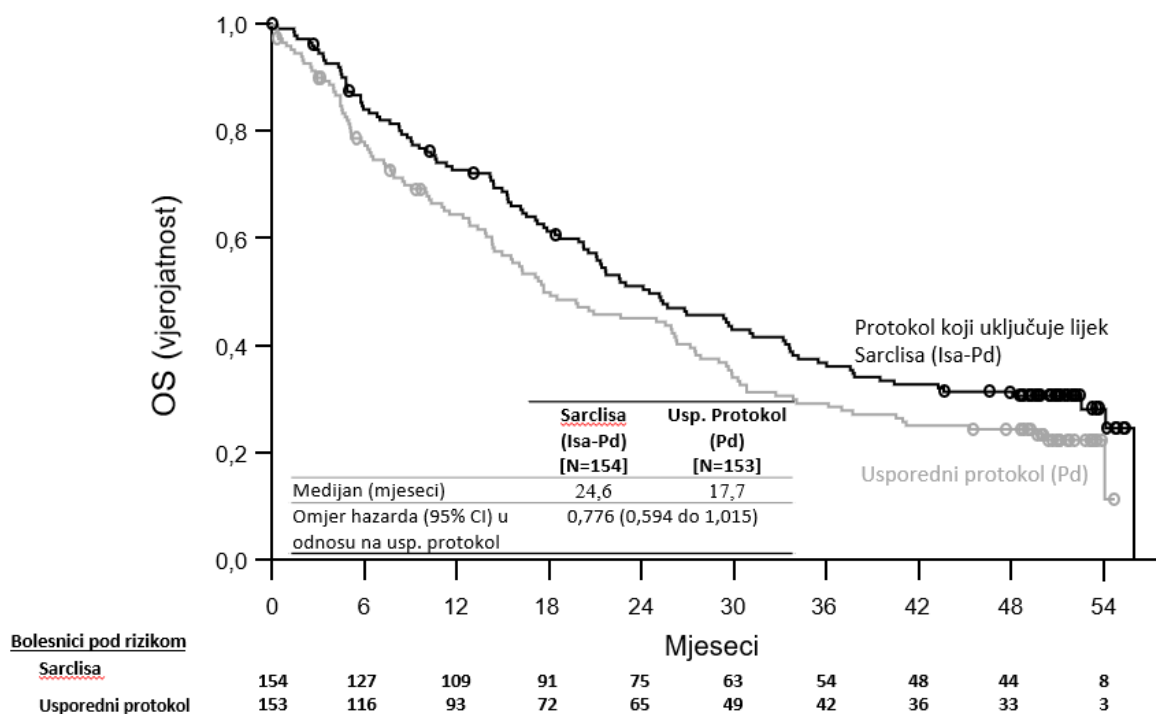
Nije dostupno dovoljno podataka za donošenje zaključaka o djelotvornosti protokola Isa-Pd u bolesnika prethodno liječenih daratumumabom (1 bolesnik u skupini liječenoj isatuksimabom i nijedan bolesnik u usporednoj skupini).

Medijan vremena do prvog odgovora među bolesnicima s odgovorom iznosio je 35 dana u skupini koja je primala Isa-Pd naspram 58 dana u skupini koja je primala Pd. Pri medijanu vremena praćenja od 52,44 mjeseci, konačni medijan ukupnog preživljenja bio je 24,57 mjeseci u skupini liječenoj protokolom Isa-Pd i 17,71 mjeseci u skupini koja je primala Pd (HR = 0,776; 95% CI: 0,594 – 1,015).

**Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje za PFS – ITT populacija – ICARIA-MM (ocjena neovisnog povjerenstva za ocjenu odgovora)**



**Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje za OS – ITT populacija – ICARIA-MM**



Datum prestanka prikupljanja podataka = 07. veljače 2023.

U ispitivanju ICARIA-MM (EFC14335) infuzijski volumen isatuksimaba određivao se na temelju tjelesne težine. Primjena fiksnog infuzijskog volumena opisana u dijelu 4.2 ocjenjivala se u dijelu B ispitivanja TCD14079, a farmakokinetičke simulacije potvrdile su minimalne razlike u farmakokinetici nakon infuzije volumena određenog na temelju bolesnikove tjelesne težine i primjene fiksnog volumena od 250 ml (vidjeti dio 5.2). U dijelu B ispitivanja TCD14079 nisu zabilježeni nikakvi novi sigurnosni signali ni razlike u djelotvornosti i sigurnosti u odnosu na ispitivanje ICARIA-MM.

### IKEMA (EFC15246)

Djelotvornost i sigurnost lijeka SARCLISA u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom ocjenjivale su se u multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III s dvije skupine nazvanom IKEMA (EFC15246), koje se provodilo u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom. Bolesnici su prethodno primili 1 do 3 terapije. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s primarno refraktornom bolešću, bolesnici prethodno liječeni karfilzomibom ni bolesnici refraktorni na prethodno liječenje monoklonskim protutijelom na CD38.

Ukupno su 302 bolesnika bila randomizirana u omjeru 3:2 za primanje lijeka SARCLISA u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom (Isa-Kd, 179 bolesnika) ili karfilzomiba i deksametazona (Kd, 123 bolesnika). Liječenje se u obje skupine primjenjivalo u 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. SARCLISA se primjenjivala u dozi od 10 mg/kg i.v. infuzijom svakih tjedan dana u prvom ciklusu, a zatim svaka dva tjedna. Karfilzomib se primjenjivao i.v. infuzijom u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> 1. i 2. dana te u dozi od 56 mg/m<sup>2</sup> 8., 9., 15. i 16. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 56 mg/m<sup>2</sup> 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana svakog sljedećeg 28-dnevnog ciklusa. Deksametazon se primjenjivao u dozi od 20 mg (intravenski na dane primjene infuzije isatuksimaba i/ili karfilzomiba, a preostale dane peroralno) 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Sveukupno su demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja bile dobro ujednačene u obje skupine. Medijan dobi bolesnika iznosio je 64 godine (raspon: 33 – 90), a 8,9% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 53,1% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 59,3% onih koji su primali Kd, 1 u 40,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i

36,6% onih koji su primali Kd, 2 u 5,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 4,1% onih koji su primali Kd te 3 u 0,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 0% onih koji su primali Kd. Udio bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) iznosio je 24,0% u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd naspram 14,6% u onoj koja je primala Kd. Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema Međunarodnoj klasifikaciji stadija bolesti (ISS) bio je I u 53,0% bolesnika, II u 31,1% bolesnika i III u 15,2% bolesnika. Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema revidiranoj ISS klasifikaciji (R-ISS) bio je I u 25,8% bolesnika, II u 59,6% bolesnika i III u 7,9% bolesnika. Sveukupno je 24,2% bolesnika pri uključivanju u ispitivanje imalo visokorizične kromosomske abnormalnosti: del(17p) utvrđen je u 11,3% bolesnika, t(4;14) u 13,9% bolesnika, a t(14;16) u 2,0% bolesnika. Osim toga, u 42,1% bolesnika utvrđen je i višak kopija kromosoma 1q21.

Medijan broja prethodnih linija terapije iznosio je 2 (raspon: 1 – 4), a 44,4% bolesnika prethodno je primilo 1 liniju terapije. Sveukupno je 89,7% bolesnika prethodno primalo inhibitore proteasoma, 78,1% prethodno je primalo imunomodulatore (uključujući njih 43,4% koji su prethodno primali lenalidomid), a 61,3% bolesnika prethodno je primilo presadak matičnih stanica. Sveukupno je 33,1% bolesnika bilo refraktorno na prethodne inhibitore proteasoma, 45,0% bilo je refraktorno na prethodne imunomodulatore (uključujući 32,8% bolesnika refraktornih na lenalidomid), a 20,5% bilo je refraktorno i na inhibitor proteasoma i na imunomodulator.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 80,0 tjedana u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd u usporedbi sa 61,4 tjedna u skupini koja je primala Kd.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju IKEMA bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). S medijanom vremena praćenja od 20,73 mjeseca, primarna analiza PFS-a pokazala je statistički značajno poboljšanje PFS-a predstavljeno smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti od 46,9% u bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd u odnosu na one koji su primali Kd.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 14, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS na Slikama 3 i 4:

**Tablica 14: Djelotvornost lijeka SARCLISA u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom u odnosu na karfilzomib i deksametazon u liječenju multiplog mijeloma (analiza populacije predviđene za liječenje [ITT])**

Mjera ishoda	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N =179	Karfilzomib + deksametazon N = 123
<b>Preživljenje bez progresije bolesti<sup>a</sup></b> Medijan (mjeseci) [95% CI] Omjer hazarda <sup>b</sup> [99% CI] p-vrijednost (stratificiran log-rang test) <sup>b</sup>	ND [ND – ND] 0,531 [0,318 – 0,889]	19,15 [15,77 – ND] 0,0013
<b>Stopa ukupnog odgovora<sup>c</sup></b> Bolesnici s odgovorom (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] <sup>d</sup> p-vrijednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test) <sup>b</sup>	86,6% [0,8071 – 0,9122]	82,9% [0,7509 – 0,8911]
Potpuni odgovor (CR)	39,7%	27,6%
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	33,0%	28,5%
Djelomičan odgovor (PR)	14,0%	26,8%
<b>VGPR ili bolje (sCR+CR+VGPR)</b> [95% CI] <sup>d</sup> p-vrijednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test) <sup>b,e</sup>	72,6% [0,6547 – 0,7901]	56,1% [0,4687 – 0,6503]
<b>CR<sup>f</sup></b> [95% CI] <sup>d</sup>	39,7% [0,3244 – 0,4723]	27,6% [0,1996 – 0,3643]
<b>Stopa negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest<sup>g</sup></b> [95% CI] <sup>d</sup> p-vrijednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test) <sup>b,e</sup>	29,6% [0,2303 – 0,3688]	13,0% [0,0762 – 0,2026]
<b>Trajanje odgovora<sup>h</sup> *(PR ili bolje)</b> Medijan u mjesecima [95% CI] <sup>i</sup> Omjer hazarda <sup>b</sup> [95% CI]	ND [ND – ND] 0,425 [0,269 – 0,672]	ND [14,752 – ND]

<sup>a</sup> Rezultate za PFS ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo za ocjenu odgovora na temelju podataka za M-protein iz centralnog laboratorija i centralne ocjene nalaza radiološkog oslikavanja prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG).

<sup>b</sup> Stratificirano prema broju prethodnih terapijskih linija (1 naspram > 1) stadiju prema R-ISS klasifikaciji (I ili II naspram III naspram „nije klasificirano“) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

<sup>c</sup> Strogi potpuni odgovor (sCR), potpuni odgovor (CR), vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) i djelomičan odgovor (PR) ocjenjivalo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na temelju IMWG kriterija za ocjenu odgovora.

<sup>d</sup> Procijenjeno na temelju Clopper-Pearsonove metode.

<sup>e</sup> Nominalna p-vrijednost.

<sup>f</sup> Potpuni odgovor (CR) testirat će se u završnoj analizi.

<sup>g</sup> Na temelju razine osjetljivosti od  $10^{-5}$  prema rezultatima sekvenciranja nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) u ITT populaciji.

<sup>h</sup> Na temelju bolesnika s odgovorom u ITT populaciji. Kaplan-Meierove procjene trajanja odgovora.

<sup>i</sup> Intervali pouzdanosti (CI) za Kaplan-Meierove procjene izračunati su na temelju logaritamsko-logaritamске transformacije funkcije preživljenja te Brookmeyerove i Crowleyeve metode.

\* Datum prestanka prikupljanja podataka: 7. veljače 2020. Medijan vremena praćenja = 20,73 mjeseca. HR < 1 ide u prilog skupini koja je primala Isa-Kd.

ND: nije dosegnuto.

Poboljšanje PFS-a u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd opaženo je u bolesnika s visokim citogenetskim rizikom (prema ocjeni centralnog laboratorija; HR = 0,724; 95% CI: 0,361 – 1,451),

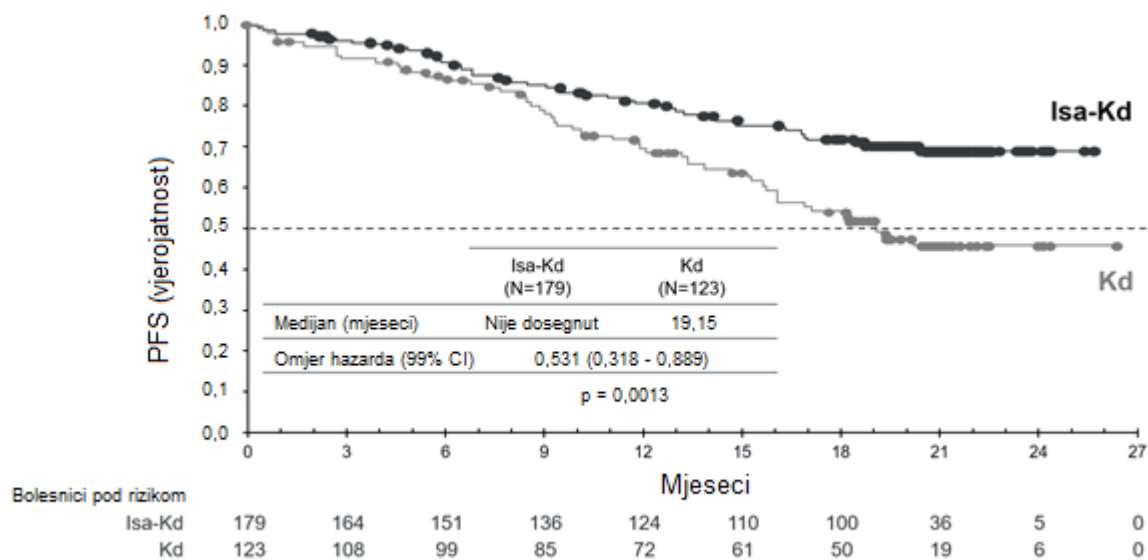
bolesnika s kromosomskom abnormalnošću viška kopija kromosoma 1q21 (HR=0,569; 95% CI: 0,330 – 0,981), bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina (HR = 0,429; 95% CI: 0,248 – 0,742), bolesnika kojima je početni eGFR (MDRD) bio  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR = 0,273; 95% CI: 0,113 – 0,660), bolesnika koji su prethodno primili  $> 1$  liniju terapije (HR = 0,479; 95% CI: 0,294 – 0,778), bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali bolest stadija III prema ISS klasifikaciji (HR = 0,650; 95% CI: 0,295 – 1,434) i bolesnika refraktornih na prethodno liječenje lenalidomidom (HR = 0,598; 95% CI: 0,339 – 1,055).

U analizi osjetljivosti bez cenzuriranja za daljnje terapije za mijelom, medijan PFS-a nije dosegnut u skupini koja je primala Isa-Kd, dok je u onoj koja je primala Kd iznosio 19,0 mjeseci (95% CI: 15,38 – ND) (HR = 0,572; 99% CI: 0,354 – 0,925, p=0,0025).

Nije dostupno dovoljno podataka za donošenje zaključaka o djelotvornosti protokola Isa-Kd u bolesnika prethodno liječenih daratumumabom (1 bolesnik u skupini liječenoj isatuksimabom i nijedan bolesnik u usporednoj skupini).

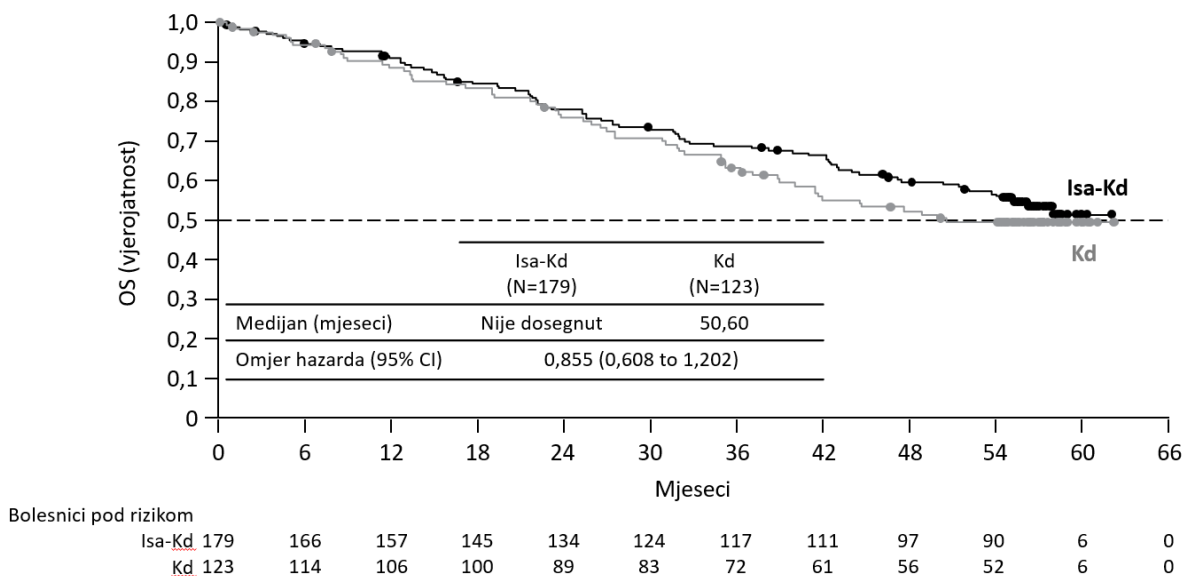
Medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 1,08 mjeseci u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i 1,12 mjeseci u skupini koja je primala Kd. Medijan vremena do sljedeće terapije protiv mijeloma bio je 43,99 mjeseci u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i 25,00 mjeseci u skupini koja je primala Kd (HR = 0,583; 95% CI: 0,429 – 0,792).

**Slika 3 – Kaplan-Meierove krivulje za PFS – ITT populacija – IKEMA (ocjena neovisnog povjerenstva za ocjenu odgovora)**



Datum prestanka prikupljanja podataka = 7. veljače 2020.

**Slika 4 – Kaplan-Meierove krivulje za OS – ITT populacija – IKEMA**



Datum prestanka prikupljanja podataka = 07. veljače 2023.

Među bolesnicima kojima je početni eGFR (MDRD) iznosio  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potpun bubrežni odgovor ( $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri  $\geq 1$  ocjeni nakon početka ispitivanja) opažen je u 52,0% (13/25) bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 30,8% (4/13) onih koji su primali Kd. Održan potpuni bubrežni odgovor ( $\geq 60$  dana) zabilježen je u 32,0% (8/25) bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 7,7% (1/13) onih koji su primali Kd. Među 4 bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i 3 bolesnika u skupini liječenoj protokolom Kd koji su na početku ispitivanja imali teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR [MDRD]  $> 15$  i  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), minimalan bubrežni odgovor ( $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri  $\geq 1$  ocjeni nakon početka ispitivanja) opažen je u 100% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 33,3% onih koji su primali Kd.

Za medijan vremena praćenja od 43,96 mjeseci, konačna analiza PFS-a pokazala je medijan PFS-a od 35,65 mjeseci za skupinu liječenu Isa-Kd protokolom u usporedbi s 19,15 mjeseci za skupinu liječenu Kd protokolom, s omjerom hazarda od 0,576 (95,4% CI: 0,418 do 0,792). Konačni potpuni odgovor, određen korištenjem validiranog IFE testa specifičnog za isatuksimab (Sebia Hydrashift) (vidjeti dio 4.5), bio je 44,1% u skupini Isa-Kd u usporedbi s 28,5% u skupini Kd, s omjerom izgleda 2,094 (95% CI: 1,259 do 3,482, deskriptivni p=0,0021). U 26,3% bolesnika liječenih Isa-Kd protokolom, ispunjeni su parametri negativnosti na minimalnu rezidualnu bolest i CR u usporedbi s 12,2% u skupini liječenoj Kd protokolom, s omjerom izgleda 2,571 (95% CI: 1,354 do 4,882, deskriptivni p=0,0015).

U medijanu vremena praćenja od 56,61 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut (ND) u skupini liječenoj Isa-Kd protokolom (95% CI: 52,172 - ND) i bio je 50,60 mjeseci u skupini koja je primala Kd (95% CI: 38,932 - ND) (HR =0,855; 95% CI: 0,608 do 1,202).

### **Novodijagnosticirani multipli mijelom**

#### **IMROZ (EFC12522)**

Djelotvornost i sigurnost lijeka SARCLISA u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom ocijenjivale su se u ispitivanju IMROZ (EFC12522), multicentričnom, međunarodnom, randomiziranom, otvorenom, ispitivanju faze III s dvije skupine, provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom (NDMM) koji nisu kandidati za transplantaciju matičnih stanica. Bolesnici stariji od 80 godina nisu bili uključeni, kao ni oni s komorbiditetima koji prema medicinskoj procjeni istražitelja onemogućuju transplantaciju u bolesnika s NDMM-om (npr. plućna ili koronarna bolest).

Ukupno je 446 bolesnika randomizirano u omjeru 3:2 za primjenu lijeka SARCLISA u kombinaciji s borteomibom, lenalidomidom i deksametazonom (Isa-VRd, 265 bolesnika) ili borteomiba, lenalidomida i deksametazona (VRd, 181 bolesnik), pri čemu su bolesnici u obje skupine liječeni 4 ciklusa u trajanju od 42 dana tijekom indukcijskog razdoblja. Po završetku 4. ciklusa, bolesnici su ušli u fazu kontinuiranog liječenja počevši od 5. ciklusa u 28-dnevnim ciklusima, koju su nastavili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Tijekom kontinuiranog razdoblja liječenja, bolesnici iz skupine koja je liječena protokolom Isa-VRd primali su lijek SARCLISA u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (Isa-Rd), dok su bolesnici iz skupine koja je primala VRd primali samo lenalidomid i deksametazon (Rd).

U indukcijskom razdoblju (1. do 4. ciklus, 42-dnevni ciklusi), lijek SARCLISA je primjenjivan intravenskom infuzijom u dozi od 10 mg/kg 1., 8., 15., 22. i 29. dana u prvom ciklusu te 1., 15. i 29. dana od 2. do 4. ciklusa. Borteomib je primjenjivan supkutano u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana svakog ciklusa. Lenalidomid je primjenjivan peroralno u dozi od 25 mg/dan od 1. do 14. dana i od 22. do 35. dana svakog ciklusa. Deksametazon (i.v. na dane primjene infuzije isatuksimaba, a preostale dane peroralno) u dozi od 20 mg/dan primjenjivan je 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. i 33. dana svakog ciklusa, dok je u bolesnike  $\geq 75$  godina primjenjivan 1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29. i 32. dana svakog ciklusa.

Tijekom kontinuiranog razdoblja liječenja (od 5. ciklusa nadalje, 28-dnevni ciklusi), lijek SARCLISA je primjenjivan intravenskom infuzijom u dozi od 10 mg/kg 1. i 15. dana od 5. do 17. ciklusa, te 1. dana od 18. ciklusa nadalje. Lenalidomid je primjenjivan peroralno u dozi od 25 mg/dan od 1. do 21. dana svakog ciklusa, a deksametazon (i.v. na dane primjene infuzije isatuksimaba, a preostale dane peroralno) u dozi od 20 mg/dan 1., 8., 15. i 22. dana svakog ciklusa.

Sveukupno su demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja bile dobro ujednačene u obje skupine. Medijan dobi bolesnika iznosio je 72 godine (raspon 60 – 80), a 26% bolesnika imalo je  $\geq 75$  godina. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 46,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd i 43,6% bolesnika koji su primali VRd, 1 u 42,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd i 45,9% bolesnika koji su primali VRd, 2 u 10,9% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd i 10,5% bolesnika koji su primali VRd te 3 u 0,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd i 0% bolesnika koji su primali VRd. Udio bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) iznosio je 24,9% u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 34,3% u skupini koja je primala VRd. Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema revidiranoj ISS klasifikaciji (R-ISS) iznosio je I u 24,9% bolesnika, II u 61,5% bolesnika i III u 10,2% bolesnika. Sveukupno je 15,1% bolesnika pri uključivanju u ispitivanje imalo visokorizične kromosomske abnormalnosti; del(17p) utvrđen je u 5,7% bolesnika, t(4;14) u 7,9%, a t(14;16) u 1,9% bolesnika. Osim toga, u 35,8% bolesnika utvrđen je i višak kopija kromosoma 1q21.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 53,2 mjeseca u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd u usporedbi s 31,3 mjeseca u skupini koja je primala VRd.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju IMROZ bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Uz medijan praćenja od 59,73 mjeseca, unaprijed planirana druga interim analiza PFS-a pokazala je statistički značajno poboljšanje u PFS-u, s 40,4% smanjenja rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd u usporedbi s bolesnicima koji su primali VRd.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 15, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS prikazane su na Slici 5:

**Tablica 15\*: Djelotvornost lijeka SARCLISA u kombinaciji s borteomibom, lenalidomidom i deksametazonom u odnosu na borteomib, lenalidomid i deksametazon u liječenju**

**novodijagnosticiranog multiplog mijeloma u bolesnika koji ne ispunjavaju uvjete za transplantaciju (analiza populacije predviđene za liječenje [ITT])**

Mjera ishoda	SARCLISA + borteomib + lenalidomid + deksametazon N = 265	Bortezomib + lenalidomid + deksametazon N = 181
<b>Preživljenje bez progresije bolesti<sup>a</sup></b> Medijan (mjeseci) [95% CI] Omjer hazarda <sup>b</sup> [98,5% CI] p-vrijednost (stratificirani log-rang test) <sup>b</sup>	ND [ND – ND] 0,596 [0,406 – 0,876]	54,34 [45,21 – ND]
<b>CR ili bolje (sCR i CR)</b> [95% CI] <sup>c</sup> p-vrijednost (stratificirani log-rang test) <sup>b</sup>	74,7% [0,6904 – 0,7984] 0,0160	64,1% [0,5664 – 0,7107]
<b>Negativni nalaz na minimalnu rezidualnu bolest<sup>d</sup> i CR</b> [95% CI] <sup>c</sup> p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) <sup>b</sup>	55,5% [0,4927 – 0,6155] 0,0026	40,9% [0,3365 – 0,4842]
<b>Stopa ukupnog odgovora<sup>e</sup></b> Bolesnici s odgovorom (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] <sup>c</sup>	91,3% [0,8726 – 0,9442]	92,3% [0,8736 – 0,9571]
Strogi potpuni odgovor (sCR)	10,9%	5,5%
Potpuni odgovor (CR)	63,8%	58,6%
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	14,3%	18,8%
Djelomičan odgovor (PR)	2,3%	9,4%

<sup>a</sup> Rezultate za PFS ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo za ocjenu odgovora na temelju podataka za M-protein iz centralnog laboratorija i centralne ocjene nalaza radiološkog oslikavanja prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG).

<sup>b</sup> Stratificirano prema dobi (< 70 godina naspram ≥ 70 godina) i stadiju prema R-ISS klasifikaciji (I ili II naspram III ili „nije klasificirano“) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

<sup>c</sup> Procijenjeno na temelju Clopper-Pearsonove metode.

<sup>d</sup> Na temelju razine osjetljivosti od 10<sup>-5</sup> prema rezultatima sekvenciranja nove generacije (NGS) u ITT populaciji.

<sup>e</sup> Strogi potpuni odgovor (sCR), potpuni odgovor (CR), vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) i djelomičan odgovor (PR) ocjenjivalo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo prema IMWG kriterijima za ocjenu odgovora. Rezultati se trebaju tumačiti opisno.

\* Datum prestanka prikupljanja podataka: 26. rujna 2023. Medijan vremena praćenja = 59,73 mjeseca.

ND: nije dosegnuto

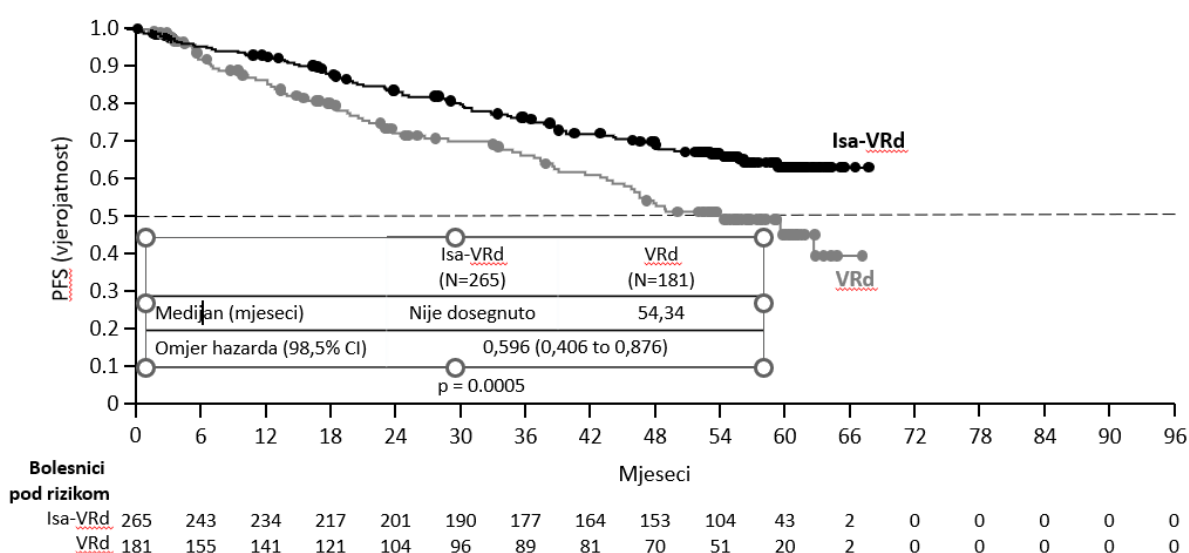
Poboljšanje PFS-a u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd potvrđeno je analizama osjetljivosti i zabilježeno u većini podskupina bolesnika, uključujući bolesnike s kromosomskom abnormalnošću viška kopija kromosoma 1q21 (HR = 0,407; 95% CI: 0,253 – 0,653), bolesnike u dobi od ≥ 70 godina (HR = 0,671; 95% CI: 0,463 – 0,972), bolesnike kojima je početni eGFR (MDRD) bio < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR = 0,63; 95% CI: 0,371 – 1,068) i bolesnike s funkcionalnim ECOG statusom >1 (HR = 0,606; 95% CI: 0,246 – 1,493).

Negativan nalaz na minimalnu rezidualnu bolest prema rezultatima sekvenciranja nove generacije (NGS MRD) (osjetljivost od 10<sup>-5</sup>) postignut je u 58,1% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd s medijanom vremena do prvog negativnog nalaza NGS MRD od 196,5 dana (raspon: 87 – 1834). U bolesnika koji su primali VRd, negativan nalaz NGS MRD (osjetljivost od 10<sup>-5</sup>) postignut je u 43,6% bolesnika s medijanom vremena do prvog negativnog nalaza NGS MRD od 197,0 dana (raspon: 107 – 1512).

Stopa održanog negativnoga nalaza NGS MRD od najmanje 12 mjeseci postignuta je u 46,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd i u 24,3% bolesnika koji su primali VRd.

Medijan vremena do progresije bolesti nije postignut u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i iznosio je 59,70 mjeseci (95% CI: 48,164 – ND) u skupini koja je primala VRd (HR = 0,414; 95% CI: 0,286 – 0,598). Medijan trajanja odgovora nije postignut u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i iznosio je 58,25 mjeseci (95% CI: 44,583 – ND) u skupini koja je primala VRd. Medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 1,51 mjesec u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i 1,48 mjeseci u skupini koja je primala VRd. U skupini liječenoj protokolom Isa-VRd, 52,1% bolesnika prekinulo je ispitivano liječenje, od kojih 14,3% zbog progresije bolesti. U skupini koja je primala VRd, 75,7% bolesnika prekinulo je ispitivano liječenje, od kojih 37% zbog progresije bolesti. Medijan vremena do sljedećeg liječenja multiplog mijeloma nije postignut u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i iznosio je 63,57 mjeseci u skupini koja je primala VRd (HR = 0,376; 95% CI: 0,265 – 0,534). Medijan ukupnog preživljenja nije postignut u nijednoj skupini. Na temelju opisne analize podataka o ukupnom preživljenju, preminulo je 26% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i 32,6% bolesnika u skupini koja je primala VRd (HR = 0,776; 99,97% CI: 0,407 – 1,48).

**Slika 5 – Kaplan-Meierove krivulje za PFS – ITT populacija – IMROZ (ocjena neovisnog povjerenstva za ocjenu odgovora)**



Datum prestanka prikupljanja podataka: 26. rujna 2023.

### GMMG-HD7 (IIT 15403)

Djelotvornost i sigurnost lijeka SARCLISA u kombinaciji s borteomibom, lenalidomidom i deksametazonom ocjenjivale su se u ispitivanju GMMG-HD7, prospektivnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III s dvije skupine koje je provela Njemačka grupa za multipli mijelom (engl. *German-Speaking Myeloma Multicenter Group*, GMMG), u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji ispunjavaju uvjete za transplantaciju matičnih stanica. Podobnost bolesnika za autolognu transplantaciju matičnih stanica ocjenjivana je uglavnom na temelju dobi bolesnika (< 70 godina) ili komorbiditeta koji bi mogli spriječiti primjenu visokih doza terapije s autolognom transplantacijom. Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: 1. dio uključuje indukcijsko i intenzivirano liječenje, a 2. dio fazu održavanja (koja je još u tijeku). Ovdje su prikazani rezultati iz 1. dijela.

Ukupno je 662 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primjenu lijeka SARCLISA u kombinaciji s borteomibom, lenalidomidom i deksametazonom (Isa-VRd, 331 bolesnik) ili borteomiba, lenalidomida i deksametazona (VRd, 331 bolesnik), pri čemu su bolesnici u obje skupine liječeni 3 ciklusa (1. do 3. ciklus) u trajanju od 42 dana svaki tijekom indukcijskog liječenja. Nakon 3. ciklusa su bolesnici primili standardno intenzivirano liječenje koje uključuje autolognu transplantaciju matičnih stanica. Autologna transplantacija matičnih stanica je ponovljena 2 – 3 mjeseca nakon prve

transplantacije kod bolesnika koji nisu postigli potpuni odgovor (CR) ili su visokorizični. U 2. dijelu ispitivanja, prije početka faze održavanja, bolesnici su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali ili lijek SARCLISA u kombinaciji s lenalidomidom ili samo lenalidomid. Održavanje se provodi u 28-dnevnim ciklusima do najviše 3 godine, odnosno do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god se prije dogodi. U obje skupine liječenja bolesnici su primali deksametazon samo tijekom prvog ciklusa terapije održavanja.

Tijekom induksijskog razdoblja, lijek SARCLISA je primjenjivan intravenskom infuzijom u dozi od 10 mg/kg 1., 8., 15., 22. i 29. dana u 1. ciklusu, te 1., 15. i 29. dana od 2. do 3. ciklusa. Bortezomib je primjenjivan supkutano u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana svakog ciklusa. Lenalidomid je primjenjivan peroralno u dozi od 25 mg/dan od 1. do 14. dana i od 22. do 35. dana svakog ciklusa. Deksametazon (i.v. na dane primjene infuzije lijeka SARCLISA, a preostale dane peroralno) u dozi od 20 mg/dan primjenjivan je 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. i 33. dana svakog ciklusa.

Sveukupno su demografske i kliničke značajke na početku ispitivanja bile slične u obje skupine (Isa-VRd u odnosu na VRd). Medijan dobi bolesnika iznosio je 59,5 godina (raspon 26 – 70), 23,9 % bolesnika imalo je ≥ 65 godina. Udio bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) iznosio je 19,7% u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 17,7% u skupini koja je primala VRd. Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema Međunarodnom sustavu stadija (ISS) iznosio je I u 41,4% bolesnika, II u 36,9% bolesnika i III u 21,8% bolesnika. Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema revidiranoj ISS klasifikaciji (R-ISS) iznosio je I u 26,6% bolesnika, II u 61% bolesnika i III u 8% bolesnika. Sveukupno je 18,7% bolesnika pri uključivanju u ispitivanje imalo visokorizične kromosomske abnormalnosti; del(17p) utvrđena je u 8,9% bolesnika, t(4;14) u 10,1%, a t(14;16) u 2,6% bolesnika. Osim toga, u 32,9% bolesnika utvrđen je i višak kopija kromosomske regije 1q21 (1q21+).

Medijan trajanja induksijskog liječenja iznosio je 18 tjedana u obje skupine (Isa-VRd i VRd). Medijan trajanja 1. dijela (indukcija i intenzivirano liječenje) iznosio je 45,4 tjedna u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i 45,1 tjedan u skupini koja je primala VRd.

Negativan nalaz na minimalnu rezidualnu bolest (MRD) nakon induksijskog liječenja, primarnu mjeru ishoda djelotvornosti u ispitivanju GMMG-HD7, postiglo je 50,5% (95% CI: 44,9% do 56%) bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 35,6% (95% CI: 30,5 % do 41,1%) bolesnika u skupini koja je primala VRd (omjer izgleda: 1,838; 95% CI: 1,346 do 2,511; p-vrijednost: 0,0001). Rezultati su pokazali poboljšanje stope negativanih nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (prema rezultatima protočne citometrije nove generacije (engl. *Next-generation flow*, NGF) s granicom osjetljivosti 10<sup>-5</sup>), što predstavlja povećanje od 14,8% u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram skupine koja je primala VRd nakon induksijskog liječenja.

Uz medijan praćenja od 49,31 mjesec, analiza preživljenja bez progresije bolesti (PFS) od trenutka prve randomizacije pokazala je statistički značajno poboljšanje sa smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti za 35,7% u bolesnika liječenih protokolom Isa-VRd naspram onih koji su primali VRd tijekom indukcije, nakon čega je slijedila autologna transplantacija matičnih stanica i terapija održavanja lenalidomidom (HR = 0,643; 95% CI: 0,456 do 0,907).

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 16, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS prikazane su na Slici 6.

**Tablica 16: Djelotvornost lijeka SARCLISA u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom u odnosu na bortezomib, lenalidomid i deksametazon u liječenju novodijagnosticiranog multiplog mijeloma u bolesnika koji ispunjavaju uvjete za transplantaciju (analiza populacije predviđene za liječenje [ITT])**

Mjera ishoda	SARCLISA + bortezomib + lenalidomid + deksametazon (N = 331)	Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (N = 331)
<b>Preživljenje bez progresije bolesti od prve randomizacije, nakon čega slijedi terapija održavanja lenalidomidom</b>	ND	ND
Medijan (mjeseci)		
[95% CI]	[ND – ND]	[51,351 do ND]
Omjer hazarda [95% CI]	0,643 [0,456 – 0,907]	
p-vrijednost <sup>a</sup> (stratificiran log-rang test) <sup>b</sup>	0,0111	

<sup>a</sup> Dvostrana razina značajnosti iznosi 0,028

<sup>b</sup> Stratificiran na R-ISS (I ili II naspram III naspram Neklasificirano) prema IRT-u.

ND: nije dosegnuto

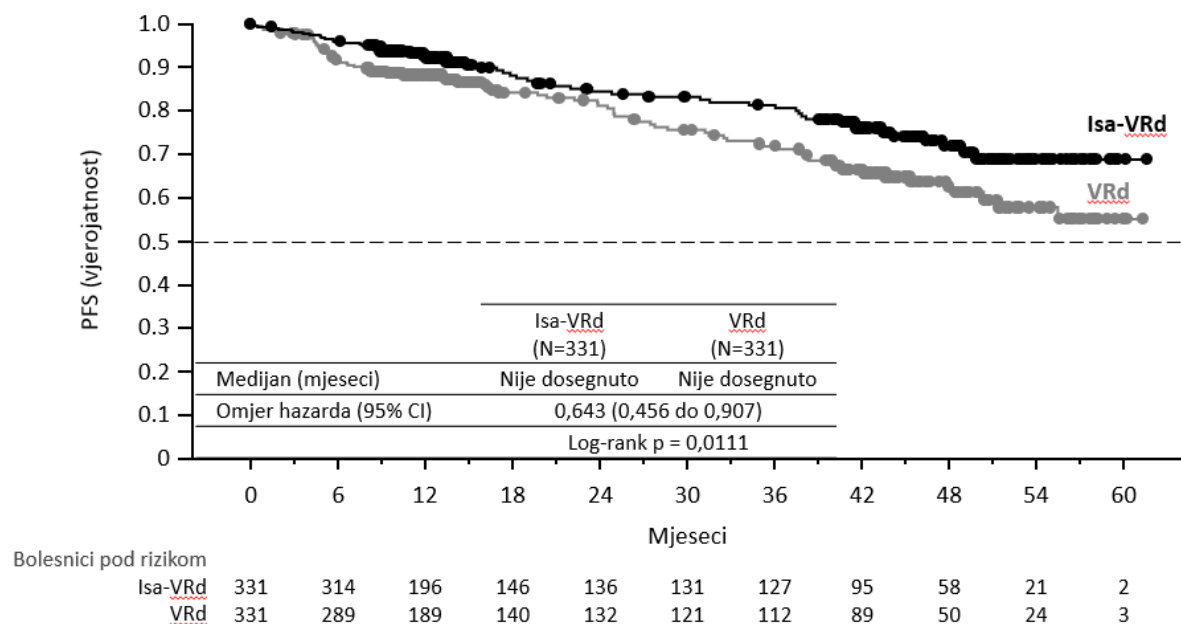
Stopa potpunog odgovora (CR) na kraju indukcije iznosila je 24,8% (95% CI: 20,2% do 29,8%) u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 22,1% (95% CI: 17,7% do 26,9%) u skupini koja je primala VRd. Stopa CR na kraju intenziviranog liječenja iznosila je 46,5% (95% CI: 41,1% do 52,1%) u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 37,2% (95% CI: 31,9% do 42,6%) u skupini koja je primala VRd.

Negativan nalaz na minimalnu rezidualnu bolest prema rezultatima protočne citometrije nove generacije (NGF MRD) (granica osjetljivosti  $10^{-5}$ ) i CR postignuti su na kraju indukcije u 18,7% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 14,5% bolesnika u skupini koja je primala VRd. Na kraju intenziviranog liječenja negativan nalaz NGF MRD (granica osjetljivosti  $10^{-5}$ ) i CR postignuti su u 40,5% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd naspram 26,6% bolesnika u skupini koja je primala VRd.

Tijekom razdoblja indukcije 5,4% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd te 10,6% bolesnika u skupini koja je primala VRd prekinulo je ispitivano liječenje.

Uz medijan praćenja od 49,31 mjesec, 14,8% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-VRd i 12,7% bolesnika u skupini koja je primala VRd je preminulo.

**Slika 6 - Kaplan-Meierove krivulje za PFS – ITT populacija – GMMG-HD7**



Datum prestanka prikupljanja podataka: 31. siječnja 2024.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SARCLISA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje zloćudnih novotvorina hematopoetskog i limfoidnog tkiva. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Ispitivanje faze 2 s jednom skupinom ispitanika, provedeno je na 67 pedijatrijskih bolesnika u 3 odvojene kohorte bolesti. Djelotvornost je procijenjena u 59 bolesnika s relapsnom ili refraktornom T-akutnom limfoblastičnom leukemijom (T-ALL, 11 bolesnika), B-akutnom limfoblastičnom leukemijom (B-ALL, 25 bolesnika) i akutnom mijeloičnom leukemijom (AML, 23 bolesnika). Za bolesnike s T-ALL i B-ALL liječenje se sastojalo od jednog ciklusa indukcije i jednog ciklusa konsolidacije. Za bolesnike s AML liječenje se sastojalo od do dva ciklusa indukcije. Medijan dobi bio je 8 godina (raspon od 17 mjeseci do 17 godina). Bolesnici su liječeni lijekom SARCLISA u kombinaciji sa standardnim kemoterapijama (npr. antimetabolitima, antraciklinima i alkilirajućim sredstvima). U interim analizi, stopa potpunog odgovora (primarna mjera ishoda djelotvornosti, definirana kao potpuni odgovor, (engl. *complete response*, CR) ili potpuni odgovor s nepotpunim perifernim oporavkom (engl. *incomplete peripheral recovery*, CRi), nije zadovoljila unaprijed određeni statistički prag u 3 kohorte s 52,0% bolesnika s B-ALL, 45,5% bolesnika s T-ALL i 60,9% bolesnika s AML, koji su postigli potpuni odgovor (CR+CRi). Ispitivanje je zaustavljeno nakon unaprijed određene interim analize.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika isatuksimaba ocjenjivala se u 476 bolesnika s multiplim mijelomom liječenih intravenskom infuzijom isatuksimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, u dozama koje su se kretale od 1 do 20 mg/kg, a primjenjivale su se jednom tjedno, svaka 2 tjedna, svaka 2 tjedna tijekom 8 tjedana, a zatim svaka 4 tjedna ili jednom tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna.

Zbog vezivanja za receptor CD38 isatuksimab pokazuje nelinearnu farmakokinetiku uz raspoloživost lijeka ovisnu o vezanju za ciljno mjesto.

Izloženost isatuksimabu (područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme tijekom intervala doziranja [engl. *area under the curve*, AUC]) povećava se više nego proporcionalno dozi kod primjene doza u rasponu od 1 do 20 mg/kg svaka 2 tjedna, dok kod primjene doza u rasponu od 5 do 20 mg/kg jednom

tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna nije opaženo odstupanje od proporcionalnosti dozi. Razlog tome je što pri dozama manjima od 5 mg/kg veliki udio ukupnog klirensa čini nelinearni klirens ovisan o vezivanju za ciljno mjesto, koji pri većim dozama postaje zanemariv. Nakon primjene isatuksimaba u dozi od 10 mg/kg jednom tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, medijan vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže iznosio je 18 tjedana, uz akumulaciju od 3,1 puta. U kliničkom ispitivanju ICARIA-MM, koje je provedeno u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, srednja vrijednost (CV%) predviđene maksimalne plazmatske koncentracije ( $C_{max}$ ) i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 351  $\mu\text{g/ml}$  (36,0%) odnosno 72 600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (51,7%). Premda je prelazak s primjene infuzijskog volumena isatuksimaba utvrđenog na temelju tjelesne težine na primjenu fiksnog infuzijskog volumena doveo do promjena vrijednosti  $t_{max}$ , ta je promjena imala ograničen utjecaj na farmakokinetičku izloženost, uz usporediv simulirani  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže (283  $\mu\text{g/ml}$  naspram 284  $\mu\text{g/ml}$ ) i  $C_{trough}$  u 4. tjednu (119  $\mu\text{g/ml}$  naspram 119  $\mu\text{g/ml}$ ) u bolesnika čija je tjelesna težina odgovarala medijanu (76 kg). U bolesnika su i u drugim skupinama prema tjelesnoj težini  $C_{max}$  i  $C_{trough}$  bili su usporedivi.

U kliničkom ispitivanju IKEMA, koje je provedeno u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom, srednja vrijednost (CV%) predviđene maksimalne plazmatske koncentracije ( $C_{max}$ ) i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 637  $\mu\text{g/ml}$  (30,9%) odnosno 152 000  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (37,8%).

Nakon primjene isatuksimaba u kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom u preporučenoj dozi i rasporedu primjene, srednja vrijednost (CV%) predviđene maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) i površina ispod krivulje (AUC) isatuksimaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su 604  $\mu\text{g/ml}$  (21,9%) i 155.000  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (23,9%). U bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom primijećen je trend prema nižoj izloženosti kod bolesnika koji su bili pozitivni na ADA-e uz 23%–29% smanjenje kumulativnog AUC tijekom prvih 4 ili 6 tjedana liječenja (1. ciklus) naspram bolesnika negativnih na ADA-e. Međutim, kako je stvaranje ADA-a bilo prolazno, i javljalo se uglavnom na početku liječenja isatuksimabom, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže između bolesnika pozitivnih na ADA-e i negativnih na ADA-e ostala je usporediva.

Istodobna primjena isatuksimaba i pomalidomida odnosno isatuksimaba i karfilzomiba, ili isatuksimaba i bortezomiba i lenalidomida nije utjecala na farmakokinetiku tih lijekova.

### Distribucija

Procijenjen ukupan volumen distribucije isatuksimaba iznosi 8,75 l.

### Metabolizam

Budući da je isatuksimab velik protein, očekuje se da će se metabolizirati nesaturabilnim proteolitičkim kataboličkim procesima.

### Eliminacija

Isatuksimab se eliminira dvama paralelnim putovima – nelinearnim putem ovisnim o vezanju za ciljno mjesto, koji prevladava pri nižim koncentracijama, i nespecifičnim linearnim putem, koji prevladava pri višim koncentracijama. Unutar raspona terapijskih plazmatskih koncentracija prevladava linearni put, koji se s vremenom smanjuje za 50%, do vrijednosti koja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9,55 ml/h (0,229 l/dan). To je povezano s terminalnim poluvijekom od 28 dana.

## Posebne populacije

### Dob

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u 476 bolesnika u dobi od 36 do 85 godina pokazale su usporedivu izloženost isatuksimabu u bolesnika mlađih od 75 godina (n = 406) i onih u dobi od  $\geq 75$  godina (n = 70).

### Spol

Populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 207 žena (43,5%) i 269 muškaraca (56,5%) nije pokazala klinički važan učinak spola na farmakokinetiku isatuksimaba.

### Rasa

Populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 377 bijelaca (79%), 25 Azijaca (5%), 18 crnaca (4%) i 33 pripadnika drugih rasa (7%) nije pokazala klinički važan učinak rase na farmakokinetiku isatuksimaba.

### Tjelesna težina

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 476 bolesnika, klirens isatuksimaba povećavao se s porastom tjelesne težine, što govori u prilog doziranju na temelju tjelesne težine.

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja isatuksimaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Od 476 bolesnika obuhvaćenih populacijskom farmakokinetičkom analizom njih 65 imalo je blago oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin od  $> 1$  do 1,5 puta veći od gornje granice normale [GGN] ili aspartat aminotransferaza [AST]  $> \text{GGN}$ ), a 1 je bolesnik imao umjereno oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 1,5 - 3 \times \text{GGN}$  i bilo koja vrijednost AST-a). Blago oštećenje jetrene funkcije nije klinički značajno utjecalo na farmakokinetiku isatuksimaba. Utjecaj umjerenog (ukupni bilirubin  $> 1,5 - 3 \times \text{GGN}$  i bilo koja vrijednost AST-a) i teškog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 3 \times \text{GGN}$  i bilo koja vrijednost AST-a) na farmakokinetiku isatuksimaba nije poznat. Međutim, isatuksimab je monoklonsko protutijelo pa se ne očekuje da će se eliminirati metabolizmom posredovanim jetrenim enzimima, a u skladu s time ne očekuje se ni da će razlike u jetrenoj funkciji utjecati na njegovu eliminaciju (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja isatuksimaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Populacijske farmakokinetičke analize provedene u 476 bolesnika obuhvatile su 192 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR]  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 163 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i 12 bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj blagog do teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku isatuksimaba u odnosu na normalnu bubrežnu funkciju.

Farmakokinetička analiza provedena na 22 bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD), uključujući bolesnike na dijalizi (eGFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), nije ukazala na klinički značajne utjecaje ESRD-a na farmakokinetiku isatuksimaba u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom te s onima s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

### Pedijatrijska populacija

U populaciji pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 17 mjeseci do 17 godina) u 3 kohorte nakon prve primjene isatuksimaba srednja vrijednost  $C_{max}$  kretala se od 322 do 433  $\mu\text{g/ml}$ , srednja vrijednost  $AUC_{1 \text{ tjedan}}$  od 28 592 do 31 703  $\mu\text{g.h/ml}$ , a nakon ponovljene primjene isatuksimaba tijekom 3 tjedna, kumulativni srednji AUC bio je u rasponu od 130 862 do 148 397  $\mu\text{g.h/ml}$ . Podaci o farmakokinetici prijavljeni u pedijatrijskoj populaciji s AML i ALL bili su u skladu s onima za odrasle s ALL i multiplim mijelomom pri istoj dozi isatuksimaba.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, premda se u odabrane životinjske vrste ne može postići farmakološki odgovor pa značaj za ljude nije poznat. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala ni reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

saharoza  
histidinklorid hidrat  
histidin  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

3 godine

#### Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene SARCLISA otopine za infuziju tijekom 48 sati na temperaturi  $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  i zatim još 8 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije) na sobnoj temperaturi ( $15\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

S mikrobiološkog stanovišta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Nije potrebna zaštita od svjetlosti pri čuvanju u infuzijskoj vrećici.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml koncentrata sa 100 mg isatuksimaba u bezbojnoj prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) volumena 6 ml zatvorenoj brombutilnim čepom obloženim kopolimerom etilena i tetrafluoretilena (ETFE). Bočice su zapečaćene aluminijskim prstenom sa sivom *flip-off* kapičicom. Odabran je volumen punjenja koji osigurava izvlačenje 5 ml koncentrata (tj. 5,4 ml). Pakiranje sadrži jednu ili tri bočice.

25 ml koncentrata s 500 mg isatuksimaba u bezbojnoj prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) volumena 30 ml zatvorenoj brombutilnim čepom obloženim kopolimerom etilena i tetrafluoretilena (ETFE). Bočice su zapečaćene aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* kapičicom. Odabran je volumen punjenja koji osigurava izvlačenje 25 ml koncentrata (tj. 26 ml). Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Priprema za intravensku primjenu

Otopina za infuziju mora se pripremiti u aseptičkim uvjetima.

- Dozu SARCLISA koncentrata (mg) treba izračunati na temelju bolesnikove tjelesne težine (koju treba izmjeriti prije svakog ciklusa kako bi se doza za primjenu prilagodila u skladu s time, vidjeti dio 4.2). Da bi se dobila doza potrebna za određenog bolesnika možda će biti potrebno više od jedne bočice.
- Bočice SARCLISA koncentrata potrebno je vizualno pregledati prije razrjeđivanja kako bi se osiguralo da ne sadrže nikakve čestice i da nisu promijenile boju.
- Bočice se ne smiju tresti.
- Iz vrećice koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tne otopine glukoze kao sredstva za razrjeđivanje potrebno je izvući volumen koji je jednak potrebnom volumenu SARCLISA koncentrata.
- Potrebno je izvući odgovarajući volumen SARCLISA koncentrata iz bočice lijeka SARCLISA i razrijediti ga u infuzijskoj vrećici volumena 250 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu otopinu glukoze.
- Infuzijska vrećica mora biti načinjena od poliolefina (PO), polietilena (PE), polipropilena (PP), polivinilklorida (PVC) s dodatkom di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili etilen-vinil acetata (EVA).
- Razrijeđenu otopinu treba nježno promiješati preokretanjem vrećice da bi se dobila homogena otopina. Ne smije se tresti.

### Primjena

- Otopina za infuziju mora se primijeniti intravenskom infuzijom uz pomoć seta za intravensku infuziju (načinjenog od PE-a, PVC-a s dodatkom DEHP-a ili bez njega, polibutadiena [PBD] ili poliuretana [PU]) s ugrađenim filtrom od 0,22 mikrometra (polietersulfon [PES], polisulfon ili najlon).
- Otopinu za infuziju treba primijeniti tijekom razdoblja koje će ovisiti o brzini infuzije (vidjeti dio 4.2).
- Pripremljenu infuzijsku vrećicu nije potrebno zaštititi od svjetlosti ako se nalazi u okruženju sa standardnim umjetnim osvjetljenjem.
- Otopina lijeka SARCLISA ne smije se infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2020.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. veljače 2025.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive, Portsmouth, NH 03801  
Sjedinjene Američke Države

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50  
65926 Frankfurt na Majni  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene lijeka SARCLISA u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Cilj edukacijskog programa je:

- povećati svijest o riziku od utjecaja na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsovog testa) i mogućim štetnim kliničkim posljedicama za bolesnika
- dati smjernice o tome kako upravljati tim rizikom
- dodatno naglasiti važnost komunikacije između zdravstvenih radnika i bolesnika te promptne razmjene pouzdanih informacija

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se SARCLISA nalazi na tržištu svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati/izdavati lijek SARCLISA te banke krvi/transfuzijski centri dobiju sljedeći edukacijski paket, koji će se distribuirati putem stručnih tijela:

- edukacijski materijal za zdravstvene radnike i banke krvi
- karticu za bolesnika (za zdravstvene radnike koji propisuju/izdaju lijek SARCLISA)

## **1. EDUKACIJSKI MATERIJAL ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE I BANKE KRVI**

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike i banke krvi uključuje sljedeće elemente:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- brošuru za zdravstvene radnike i banke krvi
- karticu za bolesnika

### **1.1 Brošura za zdravstvene radnike i banke krvi**

Brošura za zdravstvene radnike i banke krvi sadržavat će sljedeće ključne informacije:

Relevantne informacije koje se odnose na sigurnosni problem „utjecaj na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa)“:

- Isatuksimab vezan za eritrocite može maskirati detekciju protutijela na sporedne antigene u bolesnikovu serumu
- Ne utječe na određivanje bolesnikove krvne grupe prema ABO i Rh sustavu

Pojedinosti o tome kako minimizirati sigurnosni problem obuhvaćen dodatnim mjerama minimizacije rizika poduzimanjem odgovarajućih koraka:

- U svih bolesnika treba prije početka liječenja isatuksimabom odrediti krvnu grupu i provesti probir. Prije početka liječenja isatuksimabom može se razmotriti fenotipizacija u skladu s lokalnom praksom.
- Trenutno nema dostupnih informacija o tome koliko dugo nakon posljednje infuzije isatuksimaba može potrajati njegov utjecaj na indirektni Coombsov test. S obzirom na poluvijek isatuksimaba, njegov utjecaj na pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa mogao bi potrajati još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje infuzije, pa zdravstveni radnici trebaju savjetovati bolesniku da nosi karticu za bolesnika sa sobom još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.
- Metode za smanjivanje interferencije uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotreitolum (DTT) kako bi se prekinulo vezivanje isatuksimaba ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon

isključivanja ili identificiranja aloprotutijela uz pomoć eritrocita tertiranih DTT-om potrebno je osigurati Kell-negativne jedinice krvi.

- Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/Rh-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s lokalnom praksom banke krvi.
- U slučaju planirane transfuzije zdravstveni radnici trebaju obavijestiti centre za transfuziju krvi o riziku od utjecaja na nalaze indirektnih antiglobulinskih testova.
- Potrebno je naglasiti da treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.
- Zdravstvenog radnika treba uputiti da bolesnicima mora dati karticu za bolesnika i preporučiti im da pročitaju uputu o lijeku.

## 1.2 Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće kratke i jasne informacije o riziku od utjecaja na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa) namijenjene i bolesnicima i zdravstvenim radnicima kojima se bolesnici obrate:

- upozorenje za zdravstvene radnike koji u bilo kojem trenutku budu liječili bolesnika, uključujući u hitnim slučajevima, da bolesnik prima lijek SARCLISA (isatuksimab) i da je taj lijek povezan s važnim prepoznatim rizikom – utjecajem na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa), koji može potrajati još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje infuzije isatuksimaba
- jasnu uputu da bolesnik treba nastaviti nositi tu Karticu sa sobom još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja
- kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek te bolesnika

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
isatuksimab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata.  
Jedna bočica sadrži 500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 80, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica, 100 mg/5 ml  
3 bočice, 100 mg/5 ml  
1 bočica, 500 mg/25 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Intravenski  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
isatuksimab  
Intravenski

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 mg/5 ml  
500 mg/25 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Sarclisa 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju isatuksimab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sarclisa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sarclisa
3. Kako se Sarclisa primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Sarclisa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Sarclisa i za što se koristi

##### Što je Sarclisa

Sarclisa je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar isatuksimab. Pripada skupini lijekova koji se zovu „monoklonska protutijela“.

Monoklonska protutijela, kao što je Sarclisa, proteini su oblikovani tako da prepoznaju određenu ciljnu tvar i pričvrste se za nju. Kod lijeka Sarclisa ta se ciljna tvar zove CD38, a nalazi se na stanicama multiplog mijeloma, koji je rak koštane srži. Pričvršćivanjem za stanice multiplog mijeloma ovaj lijek pomaže prirodnom obrambenom sustavu tijela (imunskom sustavu) da ih prepozna i uništi.

##### Za što se Sarclisa koristi

Sarclisa se koristi za liječenje multiplog mijeloma.

Koristi se zajedno s dva druga lijeka u bolesnika koji su prethodno primili terapije za multipli mijelom:

- pomalidomidom i deksametazonom ili
- karfilzomibom i deksametazonom.

Koristi se zajedno s tri druga lijeka u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom:

- bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Sarclisa djeluje ili o svom liječenju, upitajte svog liječnika.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sarclisa

##### Ne smijete primiti lijek Sarclisa

- ako ste alergični na isatuksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Sarclisa i pažljivo slijedite sve upute.

## **Reakcije na infuziju**

**Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom ili nakon infuzije lijeka Sarclisa primijetite znakove reakcija na infuziju** – pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“ za popis znakova reakcija na infuziju.

- Prije početka infuzije lijeka Sarclisa možda ćete primiti lijekove za ublažavanje reakcija na infuziju (pogledajte dio 3 „Kako se Sarclisa primjenjuje“).
- Reakcije na infuziju mogu se javiti tijekom infuzije lijeka Sarclisa ili nakon nje te mogu biti ozbiljne. Te se reakcije povlače. Osoblje u bolnici pažljivo će Vas nadzirati tijekom liječenja.

Ako se pojavi reakcija na infuziju, liječnik ili medicinska sestra možda će Vam dati dodatne lijekove za liječenje simptoma i sprječavanje komplikacija. Također će možda privremeno prekinuti, usporiti ili potpuno obustaviti infuziju lijeka Sarclisa.

## **Vrućica i nizak broj bijelih krvnih stanica**

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete vrućicu jer ona može biti znak infekcije. Sarclisa može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, koje su važne za borbu protiv infekcija.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će provjeriti broj vaših krvnih stanica tijekom liječenja lijekom Sarclisa. Vaš liječnik može propisati antibiotik ili antivirusni lijek (na primjer za herpes zoster) kako bi spriječio infekciju ili lijek za povećanje broja bijelih krvnih stanica tijekom liječenja lijekom Sarclisa.

## **Srčane tegobe**

Razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite lijek Sarclisa u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom ako imate srčanih tegoba ili ako ste ikada uzimali neki lijek za srce. Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite otežano disanje, kašalj ili oticanje nogu.

## **Rizik od novih vrsta raka**

Tijekom liječenja lijekom Sarclisa u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, ili karfilzomibom i deksametazonom, ili bortezumibom, lenalidomidom i deksametazonom, kod bolesnika je zabilježena pojava novih vrsta raka. Liječnik ili medicinska sestra pratit će Vaše stanje tijekom liječenja zbog moguće pojave novih vrsta raka.

## **Sindrom lize tumora**

Može doći do brzog raspadanja stanica raka (sindrom lize tumora). Simptomi mogu uključivati nepravilne otkucaje srca, napadaje, smetenost, grčeve mišića ili smanjeno izlučivanje mokraće. Odmah se obratite svom liječniku ako osjetite bilo koji od ovih simptoma.

## **Transfuzija krvi**

Ako Vam je potrebna transfuzija krvi, prvo će se provesti krvna pretraga da bi se odredila Vaša krvna grupa.

Obavijestite osobu koja provodi krvnu pretragu da se liječite lijekom Sarclisa. Naime, on može utjecati na rezultate te krvne pretrage još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Sarclisa.

## **Djeca i adolescenti**

Primjena lijeka Sarclisa ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, učinkovitost lijeka Sarclisa nije utvrđena u pedijatrijskih bolesnika.

## **Drugi lijekovi i Sarclisa**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji se mogu kupiti bez recepta te biljne lijekove.

Prije nego što primite lijek Sarclisa obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste ikada uzimali neki lijek za srce.

Za liječenje multiplog mijeloma Sarclisa se primjenjuje zajedno s dva ili tri druga lijeka:

- pomalidomidom i deksametazonom ili
- karfilzomibom i deksametazonom ili
- bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom.

Za informacije o tim drugim lijekovima koji se primjenjuju zajedno s lijekom Sarclisa pročitajte njihove upute o lijeku.

### Trudnoća

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite lijek Sarclisa. Ne preporučuje se primjena lijeka Sarclisa u trudnoći. Ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti, razgovarajte sa svojim liječnikom o liječenju lijekom Sarclisa.

Informacije o primjeni tijekom trudnoće za druge lijekove koji se uzimaju s lijekom Sarclisa pročitajte u uputi o lijeku za te lijekove.

### Dojenje

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite lijek Sarclisa.

- Naime, Sarclisa može prijeći u majčino mlijeko. Nije poznato kako bi mogla utjecati na dijete.
- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za Vaše dijete.

### Kontracepcija

Žene koje se liječe lijekom Sarclisa, a mogu zatrudnjeti, moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o metodi kontracepcije koju morate koristiti tijekom tog razdoblja. Kontracepcija se mora koristiti tijekom liječenja i još 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Sarclisa.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Sarclisa vjerojatno neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, Sarclisa se koristi s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pročitajte uputu o lijeku za lijekove koje primjenjujete uz lijek Sarclisa.

### **Sarclisa sadrži polisorbat 80**

Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 80 u jednom ml koncentrata za otopinu za infuziju isatuksimaba, što odgovara 0,1 mg/kg tjelesne težine.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

## **3. Kako se Sarclisa primjenjuje**

### **Koliko se lijeka Sarclisa daje**

Količina lijeka Sarclisa koju ćete primiti odredit će se na temelju Vaše tjelesne težine. Preporučena doza je 10 mg lijeka Sarclisa po kilogramu tjelesne težine.

### **Kako se Sarclisa primjenjuje**

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam lijek Sarclisa ukapavanjem u venu (intravenska infuzija).

### **Koliko se često Sarclisa primjenjuje**

Kada se Sarclisa primjenjuje s još dva druga lijeka, ili pomalidomidom i deksametazonom ili karfilzomibom i deksametazonom, ciklusi liječenja traju 28 dana (4 tjedna).

- U 1. ciklusu: Sarclisa se daje jednom tjedno – 1., 8., 15. i 22. dana
- U 2. ciklusu i svakom sljedećem: Sarclisa se daje svaka 2 tjedna – 1. i 15. dana

Kada se Sarclisa primjenjuje s tri druga lijeka, bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom:

- Za bolesnike koji ne ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju koštane srži (vlastite matične stanice):  
Ciklusi liječenja traju 42 dana (6 tjedna) od 1. do 4. ciklusa, a od 5. ciklusa nadalje traju 28 dana (4 tjedna).

- U 1. ciklusu: Sarclisa se daje 1., 8., 15., 22. i 29. dana
- Od 2. do 4. ciklusa: Sarclisa se daje svaka 2 tjedna – 1., 15. i 29. dana
- Od 5. do 17. ciklusa: Sarclisa se daje svaka 2 tjedna – 1. i 15. dana
- Od 18. ciklusa nadalje: Sarclisa se daje svaka 4 tjedna – 1. dana

- Za bolesnike koji ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju koštane srži (vlastite matične stanice):

Ciklusi liječenja traju 42 dana (6 tjedna) od 1. do 3. ciklusa.

- U 1. ciklusu: Sarclisa se daje 1., 8., 15., 22. i 29. dana
- Od 2. do 3. ciklusa: Sarclisa se daje svaka 2 tjedna – 1., 15. i 29. dana

Liječnik će Vas nastaviti liječiti lijekom Sarclisa sve dok od njega budete imali koristi i dok njegove nuspojave budu prihvatljive.

### **Lijekovi koji se daju prije lijeka Sarclisa**

Prije infuzije lijeka Sarclisa primit ćete sljedeće lijekove, koji će smanjiti vjerojatnost pojave reakcija na infuziju:

- lijekove za ublažavanje alergijskih reakcija (antihistaminike)
- lijekove za ublažavanje upale (kortikosteroide)
- lijek za ublažavanje boli i snižavanje vrućice

### **Ako ste propustili primiti dozu lijeka Sarclisa**

Vrlo je važno da odlazite na sve dogovorene termine kako biste terapiju primili u odgovarajuće vrijeme i tako osigurali njezino pravilno djelovanje. Ako propustite bilo koji dogovoreni termin, nazovite svog liječnika ili medicinsku sestru što prije i dogovorite novi termin.

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će kako nastaviti s liječenjem.

### **Ako primite više lijeka Sarclisa nego što ste trebali**

Lijek Sarclisa dat će Vam liječnik ili medicinska sestra. Ako slučajno primite previše lijeka (predoziranje), liječnik će Vas liječiti i nadzirati zbog moguće pojave nuspojava.

### **Ako prestanete primati lijek Sarclisa**

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Sarclisa ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik će razgovarati s Vama o nuspojavama lijeka Sarclisa i objasniti Vam moguće rizike i koristi liječenja lijekom Sarclisa.

Osooblje u bolnici pažljivo će nadzirati Vaše stanje tijekom liječenja. Odmah im recite ako primijetite bilo koji od simptoma navedenih u nastavku.

**Reakcije na infuziju – vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

**Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako se osjećate loše tijekom ili nakon infuzije lijeka Sarclisa.**

Teški znakovi reakcije na infuziju uključuju:

- visok krvni tlak (hipertenziju)
- nedostatak zraka
- ozbiljnu alergijsku reakciju (anafilaktičku reakciju koja se javlja u do 1 na 100 osoba) s otežanim disanjem i oticanjem lica, usta, grla, usana ili jezika.

Najčešći znakovi reakcije na infuziju uključuju:

- nedostatak zraka
- kašalj
- zimicu
- mučninu

Tijekom infuzije mogu se javiti i druge nuspojave. Vaš liječnik ili medicinska sestra možda će odlučiti privremeno prekinuti, usporiti ili potpuno obustaviti infuziju lijeka Sarclisa. Osim toga, možda će Vam dati i dodatne lijekove za liječenje simptoma i sprječavanje komplikacija.

Odmah recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se tijekom ili nakon infuzije lijeka Sarclisa ne osjećate dobro.

### **Druge nuspojave**

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj nekih bijelih krvnih stanica (neutrofila) koje su važne za borbu protiv infekcije
- smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija) – recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakve neuobičajene modrice ili krvarenje
- infekcija pluća (pneumonija)
- infekcija dišnih putova (poput nosa, sinusa ili grla)
- proljev
- bronhitis
- nedostatak zraka
- mučnina
- povraćanje
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- umor
- smanjen apetit
- bolest COVID-19
- zamućenje oka (katarakta)

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- srčane tegobe, koje se mogu javiti kao otežano disanje, kašalj ili oticanje nogu kad se Sarclisa primjenjuje zajedno s karfilzomibom i deksametazonom
- vrućica praćena velikim smanjenjem broja nekih bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija) (pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sarclisa" za više informacija)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- gubitak tjelesne težine
- nepravilni otkucaji srca (fibrilacija atrijska)
- herpes zoster

- smanjen broj nekih bijelih krvnih stanica (limfociti) koje su važne za borbu protiv infekcije

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas ili niste sigurni, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Sarclisa**

Sarclisa će se čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra bacit će sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sarclisa sadrži**

- Djelatna tvar lijeka Sarclisa je isatuksimab.
- Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg isatuksimaba.
- Jedna bočica koncentrata sadrži ili 100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata ili 500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su saharoza, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 80 i voda za injekcije (pogledajte dijelove 2 i 4).

### **Kako Sarclisa izgleda i sadržaj pakiranja**

Sarclisa je koncentrat za otopinu za infuziju. To je bezbojna do blago žuta otopina, koja u osnovi ne sadrži vidljive čestice.

Veličina pakiranja:

100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata (100 mg/5 ml): jedna kutija sadrži 1 ili 3 bočice.

500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata (500 mg/25 ml): jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francuska

**Proizvođač**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50  
65926 Frankfurt na Majni  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

SARCLISA bočice namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Otopina za infuziju mora se pripremiti pod aseptičnim uvjetima, a primijeniti je mora zdravstveni radnik u okruženju u kojem je odmah dostupna oprema za oživljavanje.

**Priprema i primjena lijeka SARCLISA**

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) koncentrata lijeka SARCLISA i odredite broj bočica potrebnih za dozu od 10 mg/kg na temelju bolesnikove tjelesne težine. Možda će biti potrebno više od jedne bočice.
- Prije razrjeđivanja vizualno pregledajte SARCLISA koncentrat kako biste se uvjerali da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju.
- Iz vrećice koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tne otopine glukoze kao sredstva za razrjeđivanje izvucite volumen koji je jednak potrebnom volumenu SARCLISA koncentrata.
- Izvucite odgovarajući volumen SARCLISA koncentrata iz bočice lijeka SARCLISA i razrijedite ga u infuzijskoj vrećici volumena 250 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu otopinu glukoze.
- Infuzijska vrećica mora biti načinjena od poliolefina (PO), polietilena (PE), polipropilena (PP), polivinilklorida (PVC) s dodatkom di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili etilen-vinil acetata (EVA).
- Nježno promiješajte razrijeđenu otopinu preokretanjem vrećice da biste dobili homogenu otopinu. Nemojte je tresti.
- Primijenite otopinu za infuziju intravenski služeći se setom za intravensku infuziju (načinjenim od PE-a, PVC-a s dodatkom DEHP-a ili bez njega, polibutadiena [PBD] ili poliuretana [PU]) s ugrađenim filtrom od 0,22 mikrona (polietersulfon [PES], polisulfon ili najlon).
- Primijenite otopinu za infuziju tijekom razdoblja koje će ovisiti o brzini infuzije (vidjeti dio 4.2 „Doziranje i način primjene“ sažetka opisa svojstava lijeka odobrenog u EU-u).

- Pripremljenu SARCLISA otopinu za infuziju primijenite odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.
- Pripremljenu infuzijsku vrećicu nije potrebno zaštititi od svjetlosti ako se nalazi u okruženju sa standardnim umjetnim osvjetljenjem.
- Otopina lijeka SARCLISA ne smije se infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

Bacite svu neupotrijebljenu otopinu. Sve materijale upotrijebljene za razrjeđivanje i primjenu lijeka potrebno je zbrinuti u skladu sa standardnim postupcima.