

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SARCLISA 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg izatuximabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentrátu (100 mg/5 ml).

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg izatuximabu v 25 ml koncentrátu (500 mg/25 ml).

Izatuximab je monoklonální protilátka (mAb) typu imunoglobulinu G1 (IgG1) produkovaná savčí buněčnou linií (ovaria křečika čínského CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SARCLISA je indikován:

- v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitory proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie.
- v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek SARCLISA musí být podáván zdravotnickým pracovníkem na pracovišti, kde je k dispozici vybavení pro resuscitaci.

Premedikace

Před infuzí přípravku SARCLISA je nutné použít premedikaci následujícími léčivými přípravky, aby se snížilo riziko a závažnost reakcí na infuzi:

- Dexamethason 40 mg perorálně nebo intravenózně (nebo 20 mg perorálně nebo intravenózně u pacientů ve věku ≥ 75 let): pokud je podáván v kombinaci s izatuximabem a pomalidomidem.
- Dexamethason 20 mg: (intravenózně ve dnech, kdy jsou podávány infuze izatuximabu a/nebo karfilzomibu a perorálně v ostatní dny): při podávání v kombinaci s izatuximabem a karfilzomibem.

- Paracetamol 650 mg až 1000 mg perorálně (nebo ekvivalent).
- Difenhydramin 25 mg až 50 mg intravenózně nebo perorálně (nebo ekvivalent [např. cetirizin, promethazin, dexchlorfeniramin]). Intravenózní podání je preferováno minimálně u prvních 4 infuzí.

Výše uvedená doporučená dávka dexamethasonu (perorálně nebo intravenózně) odpovídá celkové dávce, která má být podána pouze jednou před infuzí, jako součást premedikace a přípravné léčby před podáním izatuximabu a pomalidomidu a před podáním izatuximabu a karfilzomibu.

Doporučená premedikace musí být podána 15-60 minut před začátkem infuze přípravku SARCLISA. U pacientů, u kterých nedošlo k reakci na infuzi po prvních 4 podáních přípravku SARCLISA, je možné přehodnotit potřebu další premedikace.

Léčba neutropenie

Ke zmírnění rizika neutropenie je třeba zvážit využití faktorů stimulujících kolonie (např. G-CSF). V případě neutropenie 4. stupně musí být podávání přípravku SARCLISA odloženo, dokud se počet neutrofilů nezvýší alespoň na hodnotu $1,0 \times 10^9/l$ (viz bod 4.4).

Prevence infekce

Během léčby lze zvážit antibakteriální a antivirovou profylaxi (jako např. profylaxe onemocnění herpes zoster) (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku SARCLISA je 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná formou intravenózní infuze v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (Isa-Pd) nebo v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem (Isa-Kd) podle schématu v tabulce 1:

Tabulka 1: dávkovací schéma přípravku SARCLISA v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem nebo v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem

Cykly	Dávkovací schéma
Cyklus 1	Dny 1, 8, 15 a 22 (jednou týdně)
Cyklus 2 a další cykly	Dny 1, 15 (každé 2 týdny)

Každý léčebný cyklus se sestává z 28denního intervalu. Léčba se opakuje do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Další léčivé přípravky, které jsou podávány s přípravkem SARCLISA jsou uvedeny v bodě 5.1 a v příslušném aktuálním souhrnu údajů o přípravku.

Časový rozvrh podání musí být pečlivě dodržován. V případě vynechání plánované dávky přípravku SARCLISA podejte dávku co nejdříve a následně upravte plán léčby a dodržujte nový léčebný interval.

Úprava dávky

Snížení dávky přípravku SARCLISA se nedoporučuje.

Pokud se u pacienta vyskytne reakce na infuzi, je třeba upravit podávání přípravku (viz níže „Způsob podání“).

U ostatních léčivých přípravků, které se podávají s přípravkem SARCLISA, je třeba zohlednit pokyny a údaje v příslušném aktuálním souhrnu údajů o přípravku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy se nedoporučuje úprava dávky u starších pacientů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy a klinických údajů se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin včetně terminálního stadia onemocnění ledvin nedoporučuje úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy se nedoporučuje úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce jater. Údaje o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou omezené (viz bod 5.2), ale neexistuje žádný důkaz, který by naznačoval, že je u těchto pacientů nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Přípravek SARCLISA byl mimo schválené indikace zkoumán u dětí ve věku od 28 dnů do méně než 18 let s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou nebo myeloidní leukemií, ale účinnost nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek SARCLISA je určen pro intravenózní podání. Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Rychlost infuze

Po nařazení má být infuze přípravku SARCLISA podána intravenózně při infuzní rychlosti uvedené v tabulce 2 níže (viz bod 5.1). Postupné zvyšování rychlosti infuze má být zvažováno pouze při absenci reakcí na infuzi (viz bod 4.8).

Tabulka 2: Rychlost infuzí pro podání přípravku SARCLISA

	Objem ředění	Počáteční rychlost	Nepřítomnost reakce na infuzi	Přírůstek rychlosti	Maximální rychlost
První infuze	250 ml	25 ml/h	Po dobu 60 minut	25 ml/h každých 30 minut	150 ml/h
Druhá infuze	250 ml	50 ml/h	Po dobu 30 minut	50 ml/h po dobu 30 minut, poté zvýšení o 100 ml/h	200 ml/h
Následné infuze	250 ml	200 ml/h	—	—	200 ml/h

Pokud se u pacientů objeví reakce na infuzi, je třeba upravit podání (viz bod 4.4).

- U pacientů vyžadujících intervenci [středně silná reakce na infuzi (stupeň 2)] má být zváženo dočasné přerušení infuze a mohou být podány další symptomatické léčivé přípravky. Po zlepšení příznaků na stupeň ≤ 1 (mírná reakce) může být infuze přípravku SARCLISA obnovena při poloviční počáteční rychlosti infuze pod pečlivým sledováním a s podpůrnou léčbou podle potřeby. Pokud se příznaky znovu neobjeví po 30 minutách, může být rychlost infuze zvýšena na počáteční rychlost a poté postupně zvyšována, jak je uvedeno v tabulce 2.
- Pokud příznaky po přerušení infuze přípravku SARCLISA rychle nevymizí nebo se nezlepší na stupeň ≤ 1 , přetrvávají nebo se zhorší navzdory léčbě pomocí vhodných léčivých přípravků nebo pokud vyžadují hospitalizaci nebo jsou život ohrožující, má být léčba přípravkem SARCLISA trvale přerušena a podle potřeby by měla být podána další podpůrná léčba.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce na infuzi

Reakce na infuzi, většinou lehké nebo středně těžké, byly pozorovány u 38,2 % pacientů léčených přípravkem SARCLISA ve studii ICARA-MM a u 45,8 % pacientů léčených pomocí Isa-Kd ve studii IKEMA (viz bod 4.8). Ve studii ICARIA-MM došlo u všech reakcí na infuzi k nástupu během první infuze přípravku SARCLISA a u 98 % infuzí odezněly v tentýž den. Mezi nejčastější příznaky reakce na infuzi patřila dyspnoe, kašel, zimnice a nauzea. Mezi nejčastější závažné známky a příznaky patřila hypertenze, dyspnoe a bronchospasmus. Ve studii IKEMA se reakce na infuzi vyskytly v den podání infuze v 99,2 % případů. 94,4 % pacientů léčených pomocí Isa-Kd, kteří měli reakce na infuzi, je měli během prvního cyklu léčby. Všechny reakce na infuzi odezněly. Mezi nejčastější příznaky reakce na infuzi patřily kašel, dyspnoe, nazální kongesce, zvracení a nauzea. Nejčastější závažné známky a příznaky zahrnovaly hypertenzi a dyspnoe (viz bod 4.8). Po podání přípravku Sarclisa však byly pozorovány i závažné reakce na infuzi, včetně těžkých anafylaktických reakcí.

Ke snížení rizika a závažnosti reakcí na infuzi mají být pacienti před infuzí přípravku SARCLISA premedikováni paracetamolem, difenhydraminem nebo ekvivalentem; dexamethason se používá jak k premedikaci, tak i k léčbě myelomu (viz bod 4.2). Během celé infuze přípravku SARCLISA mají být často monitorovány vitální funkce. V případě potřeby přerušte infuzi přípravku SARCLISA a poskytněte příslušná lékařská a podpůrná opatření (viz bod 4.2). V případě, že se příznaky po přerušení infuze přípravku SARCLISA nezlepší na stupeň ≤ 1 , přetrvávají nebo se zhorší navzdory léčbě vhodnými léčivými přípravky nebo vyžadují hospitalizaci nebo jsou život ohrožující, ukončete trvale léčbu přípravkem SARCLISA a zahajte odpovídající léčbu.

Neutropenie

U pacientů léčených pomocí Isa-Pd se neutropenie jako laboratorní abnormalita vyskytla u 96,1 % pacientů a jako nežádoucí účinek ⁽¹⁾ u 46,7 % pacientů, přičemž neutropenie 3 až 4. stupně byla hlášena jako laboratorní abnormalita u 84,9 % pacientů a jako nežádoucí účinek u 45,4 % pacientů. Neutropenické komplikace se objevily u 30,3 % pacientů, včetně 11,8 % febrilní neutropenie a 25,0 % neutropenických infekcí. U pacientů léčených pomocí Isa-Kd se neutropenie jako laboratorní abnormalita vyskytla u 54,8 % pacientů a jako nežádoucí účinek⁽¹⁾ u 4,5 % pacientů, přičemž neutropenie 3 až 4. stupně byla hlášena jako laboratorní abnormalita u 19,2 % pacientů (se 17,5 % 3. stupně a 1,7 % 4. stupně) a jako nežádoucí účinek u 4,0 % pacientů. Neutropenické komplikace se objevily u 2,8 % pacientů, včetně 1,1 % febrilní neutropenie a 1,7 % neutropenických infekcí (viz bod 4.8).

Během léčby má být pravidelně monitorován kompletní krevní obraz. U pacientů s neutropenií je třeba sledovat známky infekce. Snížení dávky přípravku SARCLISA se nedoporučuje. Ke zmírnění rizika neutropenie je třeba zvážit oddálení dávky přípravku SARCLISA a použití faktorů stimulujících kolonie (např. G-CSF) (viz bod 4.2).

⁽¹⁾ Hematologické laboratorní hodnoty byly zaznamenány jako nežádoucí účinky pouze pokud vedly k přerušení léčby a/nebo úpravě dávky a/nebo splnily kritérium závažnosti.

Infekce

Během léčby přípravkem SARCLISA byl pozorován zvýšený výskyt infekcí, včetně infekcí $\geq$ 3. stupně, zejména pneumonie, infekce horních cest dýchacích a bronchitidy (viz bod 4.8). U pacientů léčených přípravkem SARCLISA je třeba pečlivě sledovat známky infekce a v případě potřeby je třeba zahájit odpovídající standardní terapii.

Během léčby lze zvážit antibakteriální a antivirovou profylaxi (jako např. profylaxe onemocnění herpes zoster) (viz body 4.2 a 4.8).

Další primární malignity

Ve studii ICARIA-MM byly hlášeny případy dalších primárních malignit (second primary malignancies, SPM) s mediánem doby sledování 52,44 měsíce u 10 pacientů (6,6 %) léčených pomocí Isa-Pd a u 3 pacientů (2 %) léčených pomocí Pd. SPM zahrnovaly maligní nádor kůže u 6 pacientů léčených pomocí Isa-Pd a u 3 pacientů léčených pomocí Pd, solidní nádory jiné než maligní nádor kůže u 3 pacientů léčených pomocí Isa-Pd (jeden pacient měl také maligní nádor kůže) a hematologické malignity (myelodysplastický syndrom) u 1 pacienta léčeného pomocí Isa-Pd (viz bod 4.8). Pacienti pokračovali v léčbě po resekci nových malignit kromě dvou pacientů léčených pomocí Isa-Pd. U jednoho pacienta se rozvinul metastatický melanom a u druhého myelodysplastický syndrom. Ve studii IKEMA s mediánem doby sledování 56,61 měsíce byly SPM hlášeny u 18 pacientů (10,2 %) léčených pomocí Isa-Kd a u 10 pacientů (8,2 %) léčených pomocí Kd. U 13 pacientů (7,3 %) léčených pomocí Isa-Kd a u 4 pacientů (3,3 %) léčených pomocí Kd byly SPM maligní nádory kůže. U 7 pacientů (4,0 %) léčených pomocí Isa-Kd a u 6 pacientů (4,9 %) léčených pomocí Kd byly SPM solidní tumory jiné než maligní nádor kůže a u 1 pacienta (0,8 %) ve skupině Kd byla SPM hematologická malignita (akutní myeloidní leukemie). U jednoho pacienta (0,6 %) ve skupině Isa-Kd byla etiologie SPM neznámá. Dva pacienti (1,1 %) ve skupině Isa-Kd a jeden pacient (0,8 %) ve skupině Kd měli jak maligní nádor kůže, tak solidní tumory jiné než maligní nádor kůže (viz bod 4.8). Pacienti s maligním nádorem kůže pokračovali v léčbě po jeho resekci. Solidní tumory, jiné než maligní nádor kůže, byly diagnostikovány během 3 měsíců od zahájení léčby u 3 pacientů (1,7 %) léčených pomocí Isa-Kd a u 2 pacientů (1,6 %) léčených pomocí Kd. Celková incidence SPM u všech pacientů exponovaných přípravku SARCLISA činí 4,3 %. Lékaři musí pacienty před léčbou a během ní pečlivě sledovat s ohledem na rozvoj dalších primárních malignit podle doporučených postupů Mezinárodní pracovní skupiny pro mnohočetný myelom (International Myeloma Working Group, IMWG) a zahájit léčbu, jak je uvedeno.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů užívajících izatuximab byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Pacienty je nutné pečlivě sledovat a je třeba učinit vhodná preventivní opatření.

Interference se sérologickým vyšetřením (nepřímý antiglobulinový test)

Izatuximab se váže na glykoprotein CD38 na erytrocytech a může vést k falešně pozitivním výsledkům nepřímého antiglobulinového testu (nepřímého Coombsova testu). Tato interference s nepřímým Coombsovým testem může přetrvávat nejméně 6 měsíců po poslední infuzi přípravku SARCLISA. Pacienti léčení přípravkem SARCLISA mají před první infuzí podstoupit krevní testy pro stanovení krevní skupiny a screeningové vyšetření pro zamezení potencionálním problémům při transfuzi erytrocytů. Před zahájením léčby přípravkem SARCLISA lze zvážit fenotypizaci podle místní praxe. Pokud již byla léčba přípravkem SARCLISA zahájena, měla by být informována krevní banka. Pacienty je třeba sledovat kvůli teoretickému riziku hemolýzy. V případě potřeby urgentní transfuze mohou být podány erytrocyty bez křížové zkoušky kompatibility ABO/Rh podle postupů dané krevní banky (viz bod 4.5).

Interference se stanovením kompletní odpovědi

Izatuximab je IgG kappa monoklonální protilátka, kterou lze detekovat jak elektroforézou sérových proteinů (SPE), tak i imunofixačními testy (IFE) používanými ke klinickému monitorování endogenního M-proteinu (viz bod 4.5). Tato interference může mít vliv na přesnost stanovení kompletní odpovědi u některých pacientů s IgG kappa myelomovým proteinem. Celkem 22 pacientů v rameni s Isa-Pd, kteří splnili kritéria velmi dobré parciální odpovědi (very good partial response, VGPR) s pouze reziduální imunofixační pozitivitou bylo testováno na interference. Vzorky séra od těchto pacientů byly testovány hmotnostní spektrometrií k oddělení signálu izatuximabu od signálu myelomového M proteinu. Z celkem 27 pacientů v rameni s Isa-Kd, u kterých byla identifikována potenciální interference a kteří byli testováni pomocí hmotnostní spektrometrie na prahu citlivosti imunofixačního testu (25 mg/dl), 15 pacientů bez kompletní odpovědi (non-Complete Response, non-CR) vykazovalo dle nezávislé hodnotící komise (Independent Response Committee, IRC)

nedetekovatelná rezidua myelomového M proteinu. Mezi těmito 15 pacienty mělo 11 pacientů v kostní dřeni <5 % plazmatických buněk. Z toho vyplývá, že 11 dalších pacientů z celkového počtu 179 pacientů léčených pomocí Isa-Kd (6,1 %) mohlo mít kompletní odpověď (complete response, CR) jako nejlepší odpověď vedoucí k potenciální míře CR 45,8 % (viz bod 4.5).

Starší pacienti

V populaci osob ≥ 85 let jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Izatuximab nemá žádný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu nebo karfilzomibu nebo naopak.

Interference se sérologickým vyšetřením

Protein CD38 je exprimován na povrchu erytrocytů, proto může izatuximab (tj. anti-CD38 protilátka) interferovat se sérologickými testy krevních bank s potenciálně falešně pozitivními reakcemi v nepřímých antiglobulinových testech (nepřímých Coombsových testech), při (screeningových) testech k detekci protilátek, identifikačních panelech protilátek a křížových zkouškách ke stanovení protilátek proti lidským globulinům (AHG) u pacientů léčených izatuximabem (viz bod 4.4). Interference lze zmírnit ošetřením erytrocytů dithiothreitem (DTT), který narušuje vazbu izatuximabu, nebo pomocí jiných místně validovaných metod. Na ošetření DTT je citlivý i systém krevních skupin Kell, proto by po vyloučení nebo identifikaci aloprotilátek pomocí DTT ošetřených erytrocytů měly být dodány Kell-negativní jednotky.

Interference s elektroforézou sérových proteinů a imunofixačními testy

Izatuximab může být detekován elektroforézou sérových proteinů (SPE) a imunofixačními testy (IFE) použitými k monitorování chorobných monoklonálních imunoglobulinů (M-proteinu) a mohl by interferovat s přesnou klasifikací odpovědi na základě kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro mnohočetný myelom (IMWG) (viz bod 4.4). U pacientů s přetrvávající velmi dobrou parciální odpovědí, kde existuje podezření na interferenci izatuximabu, je třeba zvážit použití validovaného testu IFE specifického pro izatuximab, aby se odlišil izatuximab od jakéhokoli zbývajících endogenního M proteinu v séru pacienta, za účelem usnadnění stanovení kompletní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby izatuximabem a po dobu 5 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání izatuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. S izatuximabem nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily reprodukční toxicitu zvířat. Je známo, že monoklonální protilátky podtřídy IgG1 procházejí placentární bariérou po prvním trimestru těhotenství. Použití izatuximabu u těhotných žen se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda je izatuximab vylučován do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dní po narození, a brzy poté jejich koncentrace klesá na nízkou úroveň; během tohoto krátkého období těsně po narození však riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Pro toto konkrétní období je nutné učinit rozhodnutí, zda je vhodnější přerušit kojení či ukončit / odložit léčbu izatuximabem, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Poté může být izatuximab používán i během kojení, pokud je jeho použití klinicky nezbytné.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje (týkající se člověka nebo zvířat), ze kterých by bylo možné stanovit účinky izatuximabu na fertilitu mužů a žen, resp. samců a samic (viz bod 5.3).

U ostatních léčivých přípravků podávaných s izatuximabem si přečtěte příslušný aktuální souhrn údajů o přípravku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

SARCLISA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ve studii ICARIA-MM jsou nejčastějšími nežádoucími účinky (>20 %) neutropenie (46,7 %), reakce na infuzi (38,2 %), pneumonie (30,9 %), infekce horních cest dýchacích (28,3 %), průjem (25,7 %) a bronchitida (23,7 %). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 61,8 % pacientů, kteří dostávali Isa-Pd. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou pneumonie (25,7 %) a febrilní neutropenie (6,6 %). Trvalé přerušení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků bylo hlášeno u 7,2 % pacientů léčených pomocí Isa-Pd. Nežádoucí účinky s fatálním koncem během léčby byly hlášeny u 7,9 % pacientů léčených pomocí Isa-Pd (těmi, které se vyskytly u více než 1 % pacientů, byly pneumonie s výskytem u 1,3 % pacientů a další infekce vyskytující se u 2,0 % pacientů).

Ve studii IKEMA jsou nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %), reakce na infuzi (45,8 %), hypertenze (36,7 %), průjem (36,2 %), infekce horních cest dýchacích (36,2 %), pneumonie (28,8 %), únava (28,2 %), dyspnoe (27,7 %), insomnie (23,7 %), bronchitida (22,6 %) a bolest zad (22,0 %). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 59,3 % pacientů, kteří dostávali Isa-Kd. Nejčastějším nežádoucím účinkem je pneumonie (21,5 %). Trvalé přerušení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků bylo hlášeno u 8,5 % pacientů léčených pomocí Isa-Kd. Nežádoucí účinky s fatálními následky během léčby byly hlášeny u 3,4 % pacientů léčených pomocí Isa-Kd (těmi, které se vyskytly u více než 1 % pacientů, byly pneumonie a srdeční selhání, obojí s výskytem u 1,1 % pacientů).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou popsány za použití obecných kritérií toxicity NCI Common Toxicity Criteria a terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích (viz bod 5.1) a v rámci sledování po uvedení na trh.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mnohočetným myelomem léčeným izatuximabem v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem

Třídy orgánových systémů Preferovaný termín	Nežádoucí účinek	Frekvence	Incidence (%) (n=152)	
			Kterýkoli stupeň	Stupeň ≥ 3
Infekce a infestace	Pneumonie ^{a,b}	Velmi časté	34,8 %	27,9 %
	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	40,2 %	3,3 %
	Bronchitida	Velmi časté	20,9 %	3,7 %
	Herpes zoster	Časté	2,5 %	0,4 %
Novotvary benigní,	Maligní nádorové onemocnění kůže	Časté	4,9 %	1,6 %

maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)^c	Solidní nádor (jiný než maligní nádorové onemocnění kůže)	Časté	2,9 %	1,6 %
	Hematologické nádorové onemocnění	Méně časté	0,4 %	0,4 %
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie	Velmi časté	52,5 %	51,6 %
	Trombocytopenie	Velmi časté	12,7 %	11,9 %
	Febrilní neutropenie	Časté	7,4 %	7,4 %
	Anemie	Časté	6,1 %	4,5 %
	Lymfopenie ^d	Není známo	—	—
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Méně časté	0,3 %	0,3 %
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	11,5 %	1,2 %
Srdeční poruchy	Fibrilace síní	Časté	5,7 %	2,5 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Velmi časté	25,8 %	5,7 %
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	34,0 %	2,5 %
	Nauzea	Velmi časté	22,1 %	0 %
	Zvracení	Velmi časté	14,8 %	0,8 %
Vyšetření	Snížená tělesná hmotnost	Časté	4,9 %	0 %
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce na infuzi ^b	Velmi časté	39,3 %	2,0 %

^aPneumonie je souhrnný termín, který zahrnuje: atypickou pneumonii, bronchopulmonální aspergilózu, pneumonii, hemofilovou pneumonii, chřipkovou pneumonii, pneumokokovou pneumonii, streptokokovou pneumonii, virovou pneumonii, bakteriální pneumonii, hemofilovou infekci, plicní infekci, mykotickou pneumonii a pneumocystovou pneumonii (způsobenou *Pneumocystis jirovecii*).

^b Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

^c Na základě dalších primárních malignit hlášených během léčby ve studii a během období po léčbě.

^d Na základě nežádoucích účinků po uvedení na trh.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s mnohočetným myelomem léčeným izatuximabem v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem^a

Třídy orgánových systémů Preferovaný termín	Nežádoucí účinek	Frekvence	Incidence (%) (n=152)	
			Kterýkoli stupeň	Stupeň ≥3
Infekce a infestace	Pneumonie ^{b c}	Velmi časté	28,8 %	20,9 %
	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	36,2 %	3,4 %
	Bronchitida	Velmi časté	22,6 %	2,3 %

	Herpes zoster	Časté	2,3 %	0,6 %
Cévní poruchy	Hypertenze	Velmi časté	36,7 %	20,3 %
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)^d	Maligní nádorové onemocnění kůže	Časté	7,3 %	1,7 %
	Solidní tumory jiné než maligní nádorové onemocnění kůže	Časté	4,0 %	3,4 %
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Časté	5,1 %	4,5 %
	Neutropenie	Časté	4,5 %	4,0 %
	Trombocytopenie	Časté	2,8 %	2,3 %
	Lymfopenie ^e	Není známo	—	—
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce ^g	Méně časté	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Velmi časté	27,7 %	5,1 %
	Kašel	Velmi časté	19,8 %	0 %
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	36,2 %	2,8 %
	Zvracení	Velmi časté	15,3 %	1,1 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	28,2 %	3,4 %
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce na infuzi ^d	Velmi časté	45,8 %	0,6 %

^a Datum ukončení sběru dat 7. února 2020. Medián doby sledování=20,73 měsíce.

^b Pneumonie je souhrnný termín, který zahrnuje: atypickou pneumonii, pneumocystovou pneumonii (způsobenou *Pneumocystis jirovecii*), pneumonii, chřipkovou pneumonii, legionellovou pneumonii, streptokokovou pneumonii, virovou pneumonii a plicní sepsi.

^c Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

^d Datum ukončení sběru dat 7. února 2023. Medián doby sledování=56,61 měsíce. Na základě dalších primárních malignit hlášených během léčby ve studii a během období po léčbě.

^e Na základě nežádoucích účinků po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce na infuzi

Ve studii ICARIA-MM byly reakce na infuzi hlášeny u 58 pacientů (38,2 %) léčených přípravkem SARCLISA. U všech pacientů, u nichž se vyskytla reakce na infuzi, se objevila během první infuze přípravku SARCLISA, u 3 pacientů (2,0 %) se vyskytla i při druhé infuzi a u 2 pacientů (1,3 %) také při čtvrté infuzi. Reakce na infuzi 1. stupně byly hlášeny u 3,9 % pacientů, reakce na infuzi 2. stupně u 31,6 % pacientů, reakce na infuzi 3. stupně u 1,3 % pacientů a reakce na infuzi 4. stupně u 1,3 % pacientů. Všechny reakce na infuzi byly reverzibilní a u 98 % infuzí vymizely tentýž den. Známky a příznaky reakce na infuzi stupně 3 nebo 4 zahrnují dyspnoe, hypertenzi a bronchospasmus. Incidence přerušení infuze v důsledku reakce na infuzi činila 28,9 %. Medián doby do přerušení infuze činil 55 minut.

Ukončení léčby z důvodu reakce na infuzi bylo hlášeno u 2,6 % pacientů ve skupině s Isa-Pd.

Ve studii IKEMA byly reakce na infuzi hlášeny u 81 pacientů (45,8 %) léčených pomocí Isa-Kd.

Infuzní reakce stupně 1 byly hlášeny u 13,6 %, stupně 2 u 31,6 % a stupně 3 u 0,6 % pacientů léčených pomocí Isa-Kd. Všechny reakce na infuzi byly reverzibilní a odezněly ve stejný den u 73,8 %

případů pacientů s Isa-Kd a za více než dva dny u 2,5 % případů pacientů s Isa-Kd. Znamky a příznaky reakcí na infuzi stupně 3 zahrnovaly dyspnoe a hypertenzi. Incidence pacientů s přerušením infuzí izatuximabu z důvodu reakcí na infuzi byla 29,9 %. Medián doby do přerušení infuze izatuximabu byl 63 minut. Podávání izatuximabu bylo z důvodu reakcí na infuzi přerušeno u 0,6 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

Infekce

Ve studii ICARIA-MM činila incidence infekcí stupně 3 nebo vyšší 42,8 %. Pneumonie byla nejčastěji hlášenou závažnou infekcí stupně 3, která byla hlášena u 21,7 % pacientů ve skupině s Isa-Pd oproti 16,1 % ve skupině s Pd a stupně 4, která byla hlášena u 3,3 % pacientů ve skupině s Isa-Pd oproti 2,7 % ve skupině s Pd. Ukončení léčby z důvodu infekce bylo hlášeno u 2,6 % pacientů ve skupině s Isa-Pd oproti 5,4 % ve skupině s Pd. Fatální infekce byly hlášeny u 3,3 % pacientů ve skupině s Isa-Pd oproti 4,0 % ve skupině s Pd. Ve studii IKEMA byla incidence infekcí stupně 3 nebo vyššího 38,4 %. Pneumonie byla nejčastěji hlášenou závažnou infekcí stupně 3 a byla hlášena u 15,8 % pacientů ve skupině s Isa-Kd ve srovnání s 10,7 % ve skupině s Kd a stupně 4 u 3,4 % pacientů ve skupině s Isa-Kd ve srovnání s 2,5 % ve skupině s Kd. Léčba byla z důvodu infekce přerušena u 2,8 % pacientů ve skupině s Isa-Kd ve srovnání se 4,9 % ve skupině s Kd. Infekce s fatálním koncem byly hlášeny u 2,3 % pacientů ve skupině s Isa-Kd a u 0,8 % ve skupině s Kd. (viz bod 4.4).

V klinických studiích s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem byl herpes zoster hlášen u 2,0 % pacientů. Ve studii ICARIA-MM byla incidence onemocnění herpes zoster 4,6 % ve skupině s Isa-Pd oproti 0,7 % ve skupině s Pd a ve studii IKEMA byla incidence 2,3 % ve skupině s Isa-Kd oproti 1,6 % ve skupině s Kd.

Srdeční selhání

Ve studii IKEMA bylo hlášeno srdeční selhání (včetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, akutního srdečního selhání, chronického srdečního selhání, selhání levé komory a plicního edému) u 7,3 % pacientů ve skupině s Isa-Kd (4,0 % $\geq$ 3. stupně) a u 6,6 % pacientů ve skupině s Kd (4,1 % $\geq$ 3. stupně). Těžké srdeční selhání bylo pozorováno u 4,0 % pacientů ve skupině s Isa-Kd a u 3,3 % pacientů ve skupině s Kd. Srdeční selhání s fatálním koncem během léčby bylo hlášeno u 1,1 % pacientů ve skupině s Isa-Kd a žádné srdeční selhání s fatálním koncem během léčby nebylo hlášeno ve skupině s Kd (viz aktuální souhrn údajů o přípravku pro karfilzomib).

Hematologické laboratorní hodnoty

Tabulka 5: Hematologické laboratorní abnormality u pacientů léčených izatuximabem v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem ve srovnání s pomalidomidem a dexamethasonem (ICARIA-MM)

Laboratorní parametr	SARCLISA + pomalidomid + dexamethason n (%) (n=152)			Pomalidomid + dexamethason n (%) (n=147)		
	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Anemie	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenie	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfopenie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocytopenie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Denominátorem použitým pro výpočet procentuálního podílu je počet pacientů s alespoň 1 hodnocením laboratorního testu během zvažované observační periody.

Tabulka 6: Hematologické laboratorní abnormality u pacientů léčených izatuximabem v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem ve srovnání s karfilzomibem a dexamethasonem (IKEMA)

Laboratorní parametr	SARCLISA + karfilzomib + dexamethason (n=177)			karfilzomib + dexamethason (n=122)		
	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Anemie	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neutropenie	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymfopenie	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombocytopenie	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Denominátorem použitým pro výpočet procentuálního podílu je počet pacientů s alespoň 1 hodnocením laboratorního testu během zvažované observační periody.

Imunogenita

V 9 klinických studiích zahrnujících pacienty s mnohočetným myelomem (MM), kteří byli léčeni izatuximabem v monoterapii a v kombinované terapii, včetně studie ICARIA-MM a IKEMA (n = 1018), činil výskyt ADA vzniklých během léčby 1,9 %. Nebyl pozorován žádný účinek ADA na farmakokinetiku, bezpečnost nebo účinnost izatuximabu.

Pediatrická populace

V jednoramenné studii fáze 2 provedené u 67 pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií nebo akutní myeloidní leukémií, u všech hodnocených z hlediska bezpečnosti, byly TEAE stupně ≥ 3 hlášeny u 79,1 % pacientů. Nejčastější TEAE stupně ≥ 3 vyskytující se u > 10 % pacientů zahrnovaly febrilní neutropenii (41,8 %), septický šok (11,9 %) a stomatitidu (10,4 %). Přidání přípravku SARCLISA ke standardní chemoterapii nezměnilo očekávaný bezpečnostní profil pozorovaný u standardní chemoterapie u této pediatrické populace a byl tak konzistentní s bezpečnostním profilem izatuximabu u dospělých s mnohočetným myelomem ve studiích ICARIA a IKEMA (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Z klinických studií nejsou k dispozici žádné zkušenosti s předávkováním izatuximabem. V klinických studiích byl podáván intravenózně izatuximab až do 20 mg/kg.

Léčba

Pro případ předávkování přípravkem SARCLISA není známo žádné specifické antidotum. V případě předávkování sledujte u pacienta známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě přijměte veškerá příslušná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FC02.

Mechanismus účinku

Izatuximab je monoklonální protilátka odvozená od IgG1, která se váže na specifický extracelulární epitop receptoru CD38. CD38 je transmembránový glykoprotein, který je vysoce exprimován na buňkách mnohočetného myelomu.

In vitro působí izatuximab prostřednictvím IgG Fc-dependentních mechanismů, které zahrnují: na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu (ADCC), na protilátkách závislou buněčnou fagocytózu (ADCP) a cytotoxicitu závislou na komplementu (CDC). Kromě toho může izatuximab také navodit smrt nádorových buněk indukci apoptózy prostřednictvím mechanismu nezávislého na Fc.

In vitro izatuximab blokuje enzymatickou aktivitu CD38, která katalyzuje syntézu a hydrolýzu cyklické ADP-ribózy (cADPR) jako činidla mobilizujícího vápník. Izatuximab inhibuje tvorbu cADPR z extracelulárního nikotinamidadenindinukleotidu (NAD) v buňkách mnohočetného myelomu.

In vitro může izatuximab aktivovat NK buňky v nepřítomnosti CD38 pozitivních cílových nádorových buněk.

In vivo bylo pozorováno snížení absolutního počtu všech CD16⁺ a CD56⁺ NK buněk, CD19⁺ B-buněk, CD4⁺ T-buněk a TREG (CD3⁺, CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻) v periferní krvi pacientů léčených izatuximabem v monoterapii.

U pacientů s mnohočetným myelomem indukovala monoterapie přípravkem SARCLISA klonální expanzi repertoáru receptoru T-buněk, což ukazuje na adaptivní imunitní odpověď.

Kombinace izatuximabu a pomalidomidu *in vitro* zvyšuje buněčnou lýzu CD38 exprimujících buněk mnohočetného myelomu efektorovými buňkami (ADCC) a přímým usmrcením nádorových buněk ve srovnání se samotným izatuximabem. Pokusy na zvířatech *in vivo* s použitím modelu xenoštěpu lidského mnohočetného myelomu u myši prokázaly, že kombinace izatuximabu a pomalidomidu vede ke zvýšené protinádorové aktivitě ve srovnání s aktivitou samotného izatuximabu nebo samotného pomalidomidu.

Klinická účinnost a bezpečnost

ICARIA-MM (EFC14335)

Účinnost a bezpečnost přípravku SARCLISA v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem byla hodnocena ve studii ICARIA-MM (EFC14335): multicentrické, mezinárodní, randomizované, otevřené, dvouramenné studii fáze III u pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem. Pacienti podstoupili alespoň dvě předchozí terapie včetně lenalidomidu a inhibitoru proteazomu s progresí onemocnění při ukončení předchozí léčby nebo do 60 dnů po jejím ukončení. Pacienti s primárním refrakterním onemocněním byli ze studie vyloučeni.

Celkem 307 pacientů bylo randomizováno v poměru 1: 1 buď k léčbě přípravkem SARCLISA v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (Isa-Pd, 154 pacientů) nebo k léčbě pomalidomidem a dexamethasonem (Pd, 153 pacientů). Léčba byla podávána v obou skupinách ve 28denních cyklech až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek SARCLISA 10 mg/kg byl podáván formou i.v. infuze jednou týdně v prvním cyklu a poté každé dva týdny. Pomalidomid v dávce 4 mg se užíval perorálně jednou denně ode dne 1 do dne 21 každého 28denního cyklu. Dexamethason (perorální / intravenózní) v dávce 40 mg (20 mg u pacientů ve věku ≥ 75 let) byl podáván v den 1, 8, 15 a 22 každého 28denního cyklu.

Celkově byly demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu mezi oběma léčenými skupinami podobné, s některými drobnými rozdíly. Medián věku pacientů činil 67 let (rozmezí 36–86), 19,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Hodnota ECOG PS byla 0 u 35,7 % pacientů v rameni s izatuximabem a u 45,1 % pacientů v rameni se srovnávacím přípravkem; 1 u 53,9 % v rameni s izatuximabem a 44,4 % v rameni se srovnávacím přípravkem; a 2 u 10,4 % pacientů v rameni s izatuximabem a 10,5 % v rameni se srovnávacím přípravkem; 10,4 % pacientů v rameni s izatuximabem a 10,5 % v rameni se srovnávacím přípravkem mělo při vstupu do studie v anamnéze výskyt CHOPN nebo astmatu; 38,6 % pacientů v rameni s izatuximabem a 33,3 % pacientů v rameni se srovnávacím přípravkem mělo při zařazení do studie poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m²). Z hlediska stadia ISS (International Staging System) mělo 37,5 % pacientů při vstupu do studie stadium ISS I (41,6 % v rameni s izatuximabem a 33,3 % ve srovnávacím rameni),

35,5 % stadium ISS II (34,4 % v rameni s izatuximabem a 36,6 % ve srovnávacím rameni) 25,1 % stadium ISS III (22,1 % v rameni s izatuximabem a 28,1 % ve srovnávacím rameni). Celkem 19,5 % pacientů (15,6 % v rameni s izatuximabem a 23,5 % ve srovnávacím rameni) mělo při vstupu do studie vysoce rizikové chromozomální abnormality: del(17p) u 12,1 % pacientů (9,1 % v rameni s izatuximabem a 15,0 % ve srovnávacím rameni), t(4; 14) u 8,5 % pacientů (7,8 % v rameni s izatuximabem a 9,2 % ve srovnávacím rameni) a t(14; 16) u 1,6 % pacientů (0,6 % v rameni s izatuximabem a 2,6 % ve srovnávacím rameni).

Medián počtu předchozích linií léčby byl 3 (rozmezí 2-11). Všichni pacienti byli v minulosti léčeni inhibitorem proteazomu, všichni pacienti byli v minulosti léčeni lenalidomidem a 56,4 % pacientů podstoupilo v minulosti transplantaci kmenových buněk. Většina pacientů (92,5 %) byla rezistentní na lenalidomid, 75,9 % na inhibitor proteazomu a 72,6 % na imunomodulační léky a inhibitor proteazomu a 59 % pacientů bylo rezistentních na lenalidomid v poslední linii léčby.

Medián doby léčby činil 41,0 týdnů ve skupině s Isa-Pd oproti 24,0 týdnům ve skupině s Pd.

Přežití bez progresu (PFS) bylo primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii ICARIA-MM. Zlepšení PFS vedlo k 40,4% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí u pacientů léčených pomocí Isa-Pd.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 7 a Kaplanovy-Meierovy křivky PFS a OS jsou znázorněny na obrázcích 1 a 2:

Tabulka 7: Účinnost přípravku SARCLISA v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem ve srovnání s pomalidomidem a dexamethasonem v léčbě mnohočetného myelomu (analýza populace s léčebným záměrem)

Cílový parametr	SARCLISA + pomalidomid + dexamethason n = 154	Pomalidomid + dexamethason n = 153
Přežití bez progresu^{a b}		
Medián (měsíce) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Poměr rizik ^c [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Hodnota p (stratifikovaný log-rank test) ^c	0,0010	
Celková míra odpovědi^d Respondéři (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95% CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Poměr šancí oproti srovnávacímu přípravku [95% exaktní CI]	2,795 [1,715-4,562]	
Hodnota p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelův test) ^e	< 0,0001	
Stringentní kompletní odpověď (sCR) + Kompletní odpověď (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Velmi dobrá parciální odpověď (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)

Cílový parametr	SARCLISA + pomalidomid + dexamethason n = 154	Pomalidomid + dexamethason n = 153
Parciální odpověď (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR nebo lepší n (%) [95% CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Poměr šancí oproti srovnávacímu přípravku [95% exaktní CI]	5,026 [2,514-10,586]	
Hodnota p (stratifikovaný Cochran-Mantel Haenszelův test) ^c	< 0,0001	
Doba trvání odpovědi^f * Medián v měsících [95% CI] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a Výsledky PFS byly posouzeny Výborem pro nezávislé hodnocení odpovědi na základě údajů z centrální laboratoře pro M-protein a centrálního hodnocení radiologických zobrazení pomocí kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom (IMWG).

^b Pacienti bez progresivního onemocnění nebo úmrtí před ukončením sběru dat pro analýzu nebo před datem zahájení další protimyelomové léčby byli cenzorováni k datu posledního platného hodnocení nemoci, které nevykazovalo progresi onemocnění, provedeného před zahájením případné další protimyelomové léčby nebo datum ukončení sběru dat pro analýzu, podle toho, která z těchto událostí nastane dříve.

^c Stratifikováno podle věku (< 75 let vs. ≥ 75 let) a počtu předchozích linií terapie (2 nebo 3 vs. > 3) podle IRT.

^d Parametry sCR, CR, VGPR a PR byly hodnoceny výborem IRC pomocí kritérií odpovědi IMWG.

^e Odhad pomocí Clopper-Pearsonovy metody.

^f Doba trvání odpovědi byla stanovena u pacientů, kteří dosáhli odpovědi ≥ PR (93 pacientů v rameni s izatuximabem a 54 pacientů ve srovnávací rameni). Kaplanovy-Meierovy odhady doby trvání odpovědi.

^g CI pro Kaplanovy-Meierovy odhady jsou vypočteny s použitím log-log transformace funkce přežití a Brookmeyerových a Crowleyho metod.

*Datum ukončení sběru dat: 11. říjen 2018. Medián doby následného sledování = 11,60 měsíců. HR < 1 favorizuje rameno s Isa-Pd.

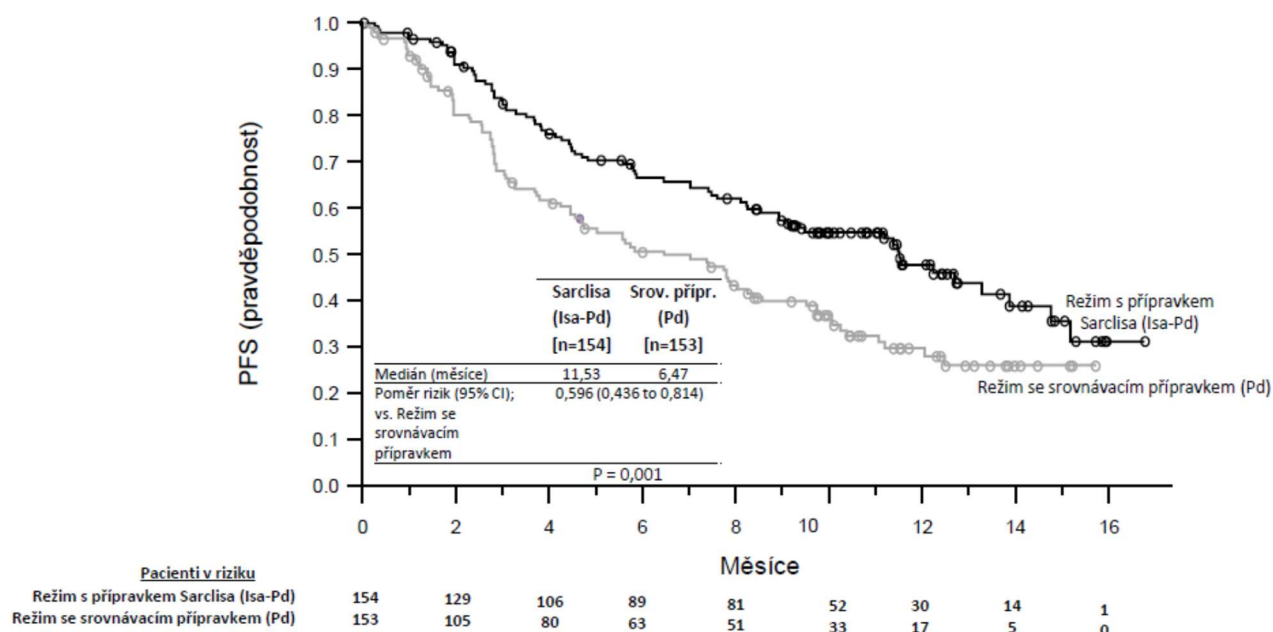
NR: nebylo dosaženo

U pacientů s vysoce rizikovou cytogenetikou (hodnocení v centrální laboratoři) činil medián PFS 7,49 (95% CI: 2,628 až NC) ve skupině s Isa-Pd a 3,745 (95% CI: 2,793 až 7,885) ve skupině s Pd (HR = 0,655; 95% CI: 0,334 až 1,283). Zlepšení hodnot PFS ve skupině s Isa-Pd byla pozorováno i u pacientů ≥ 75 let (HR = 0,499; 95% CI: 0,242 až 0,946), u pacientů, kteří měli při vstupu do studie stadium ISS III (HR = 0,635; 95% CI: 0,363 až 1,110), u pacientů se vstupní hodnotou kreatininu < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95% CI: 0,297 až 0,847), u pacientů s > 3 předchozími liniemi léčby (HR = 0,590; 95% CI: 0,356 až 0,977), u pacientů refrakterních k předchozí terapii lenalidomidem (HR = 0,593; 95% CI: 0,431 až 0,816) nebo inhibítorem proteazomu (HR = 0,578; 95% CI: 0,405 až 0,824) a u pacientů refrakterních na lenalidomid při poslední linii před vstupem do studie (HR = 0,601; 95% CI: 0,436 až 0,828).

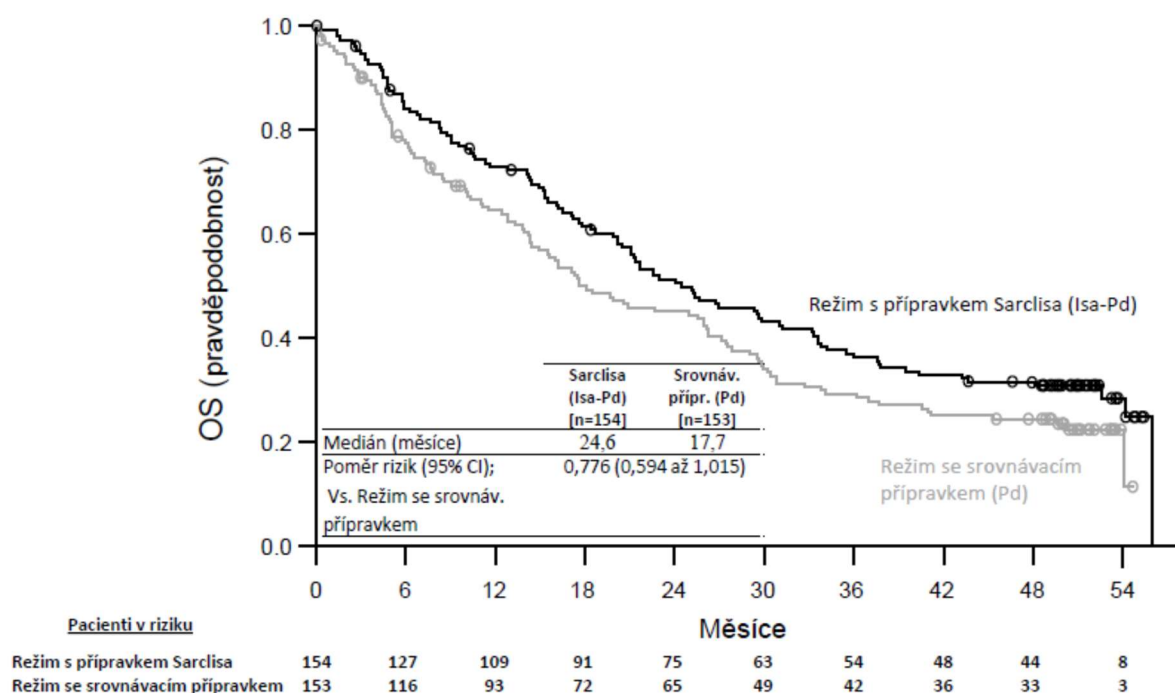
K dispozici nejsou dostatečné údaje, které by umožňovaly vyslovit závěr ohledně účinnosti Isa-Pd u pacientů dříve léčených daratumumabem (1 pacient v rameni s izatuximabem a žádný pacient ve srovnávacím rameni).

Medián doby do první odpovědi u respondérů činil 35 dní ve skupině s Isa-Pd oproti 58 dnům v Pd skupině. Při mediánu doby trvání následného sledování 52,44 měsíce byl konečný medián celkového přežití 24,57 měsíce v Isa-Pd skupině a 17,71 měsíce v Pd skupině (HR=0,776; 95% CI: 0,594 až 1,015).

Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS – populace ITT– ICARIA-MM (hodnocení výborem IRC)



Obrázek 2 – Kaplanovy-Meierovy křivky OS – populace ITT – ICARIA-MM



Datum ukončení sběru dat (cutoff) = 7. únor 2023

Ve studii ICARIA-MM (EFC14335) byl pro infuzi izatuximabu použit objem na základě tělesné hmotnosti. Infuzní metoda s fixním objemem, jak je popsána v bodě 4.2, byla hodnocena ve studii TCD14079 Part B a farmakokinetické simulace potvrdily jen minimální rozdíly mezi farmakokinetickými parametry po injekční aplikaci objemu podle hmotnosti pacienta a fixního objemu 250 ml (viz bod 5.2). Ve studii TCD14079 Part B nebyly ve srovnání se studií ICARIA-MM zjištěny žádné nové bezpečnostní signály nebo rozdíly v účinnosti a bezpečnosti.

IKEMA (EFC15246)

Účinnost a bezpečnost přípravku SARCLISA v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem byly hodnoceny ve studii IKEMA (EFC15246), multicentrické, mezinárodní, randomizované, otevřené, dvouramenné studii fáze III u pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem. Pacienti podstoupili 1-3 předchozí terapie. Pacienti s primárním refrakterním onemocněním, kteří již byli dříve léčeni karfilzomibem nebo ti, kteří byli rezistentní k předchozí léčbě monoklonální protilátkou anti-CD38, byli vyloučeni.

Celkem 302 pacientů bylo randomizováno v poměru 3:2, kdy dostávali buď přípravek SARCLISA v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem (Isa-Kd, 179 pacientů) nebo karfilzomib a dexamethason (Kd, 123 pacientů). Léčba byla podávána v obou skupinách ve 28denních cyklech až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek SARCLISA 10 mg/kg byl podáván formou i.v. infuze jednou týdně v prvním cyklu a poté každé dva týdny. Karfilzomib byl podáván formou i.v. infuze v dávce 20 mg/m² v den 1 a 2; 56 mg/m² ve dnech 8, 9, 15 a 16 v cyklu 1; a v dávce 56 mg/m² ve dnech 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v následujících 28denních cyklech. Dexamethason (i.v. ve dnech podávání infuzí izatuximabu a/nebo karfilzomibu a perorálně v ostatních dnech) v dávce 20 mg byl podáván ve dnech 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 a 23 v každém 28denním cyklu.

Celkově byly demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu mezi oběma léčenými skupinami podobné. Medián věku pacientů činil 64 let (rozmezí 33–90), 8,9 % pacientů bylo ve věku ≥75 let. Hodnota ECOG PS byla 0 u 53,1 % pacientů ve skupině s Isa-Kd a u 59,3 % pacientů ve skupině s Kd; 1 u 40,8 % ve skupině s Isa-Kd a 36,6 % ve skupině s Kd; a 2 u 5,6 % ve skupině s Isa-Kd a 4,1 % ve skupině s Kd; 3 u 0,6 % ve skupině s Isa-Kd a u 0 % ve skupině s Kd. Podíl pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) byl 24,0 % ve skupině s Isa-Kd oproti 14,6 % ve skupině s Kd. Z hlediska stadia ISS (International Staging System) mělo na vstupu do studie 53,0 % pacientů stadium I, 31,1 % stadium II a 15,2 % stadium III. Z hlediska stadia R-ISS (Revised-ISS) mělo na vstupu do studie stadium I 25,8 %, stadium II 59,6 % a stadium III 7,9 % pacientů. Celkem 24,2 % pacientů mělo při vstupu do studie vysoce rizikové chromozomální abnormality; del(17p), t(4;14), t(14;16) vyskytující se u 11,3 %, 13,9 % a 2,0 % pacientů. Kromě toho získaný (1q21) byl přítomen u 42,1 % pacientů.

Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (rozmezí 1-4) se 44,4 % pacientů, kteří obdrželi 1 předchozí linii léčby. Celkem 89,7 % pacientů bylo v minulosti léčeno inhibitory proteazomu, 78,1 % bylo v minulosti léčeno imunomodulačními léky (včetně 43,4 % těch, kteří byli v minulosti léčeni lenalidomidem) a 61,3 % podstoupilo v minulosti transplantaci kmenových buněk. Celkem 33,1 % pacientů bylo rezistentních na předchozí léčbu inhibitory proteazomu, 45,0 % pacientů bylo rezistentních na předchozí léčbu imunomodulačními léky (včetně 32,8 % rezistentních na lenalidomid) a 20,5 % pacientů bylo rezistentních jak na inhibitory proteazomu, tak i na imunomodulační lék.

Medián doby léčby činil 80,0 týdnů ve skupině Isa-Kd ve srovnání s 61,4 týdny ve skupině s Kd.

Přežití bez progresu (PFS) bylo primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii IKEMA. Při mediánu doby sledování 20,73 měsíců ukázala primární analýza PFS statisticky významné zlepšení PFS reprezentované 46,9% snížením rizika progresu onemocnění nebo úmrtí u pacientů léčených režimem Isa-Kd ve srovnání s pacienty léčenými režimem Kd.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8 a Kaplanovy-Meierovy křivky PFS a OS jsou znázorněny na obrázku 3 a 4:

Tabulka 8: Účinnost přípravku SARCLISA v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem ve srovnání s karfilzomibem a dexamethasonem v léčbě mnohočetného myelomu (analýza populace s léčebným záměrem)

Cílový parametr	SARCLISA + karfilzomib + dexamethason n =179	karfilzomib + dexamethason n = 123
Přežití bez progresu^a Medián (měsíce) [95% CI] Poměr rizik ^b [99% CI] Hodnota p (stratifikovaný log-rank test) ^b	NR [NR -NR] 0,531 [0,318-0,889] 0,0013	19,15 [15,77-NR] 0,0013
Celková míra odpovědi^c Respondéři (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d Hodnota p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelův test) ^b Kompletní odpověď (CR) Velmi dobrá parciální odpověď (VGPR) Parciální odpověď (PR)	86,6 % [0,8071-0,9122] 0,3859 39,7 % 33,0 % 14,0 %	82,9 % [0,7509-0,8911] 27,6 % 28,5 % 26,8 %
VGPR nebo lepší (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d Hodnota p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelův test) ^{b e} CR^f [95% CI] ^d	72,6 % [0,6547-0,7901] 0,0021 39,7 % [0,3244-0,4723]	56,1 % [0,4687 -0,6503] 27,6 % [0,1996 až 0,3643]
Záporná hodnota minimální reziduální nemoci^g [95% CI] ^d Hodnota p (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelův test) ^{b e}	29,6 % [0,2303-0,3688] 0,0008	13,0 % [0,0762-0,2026] 0,0008
Doba trvání odpovědi^h *(PR nebo lepší) Medián v měsících [95% CI] ⁱ Poměr rizik ^b [95% CI]	NR [NR-NR] 0,425 [0,269-0,672]	NR [14,752-NR] 0,425 [0,269-0,672]

^a Výsledky PFS byly posouzeny Výborem pro nezávislé hodnocení odpovědi na základě údajů z centrální laboratoře pro M-protein a centrálního hodnocení radiologických zobrazení pomocí kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom (IMWG).

^b Stratifikováno podle počtu předchozích linií terapie (1 vs. > 1) a R-ISS (I nebo II vs. III vs. neklasifikovaným) podle IRT.

^c Parametry sCR, CR, VGPR a PR byly hodnoceny výborem IRC pomocí kritérií odpovědi IMWG.

^d Odhad pomocí Clopper-Pearsonovy metody.

^e Nominální hodnota p.

^f Kompletní odpověď, která má být testována s konečnou analýzou.

^g Na základě hladiny citlivosti 10⁻⁵ pomocí NGS v ITT populaci.

^h Na základě respondérů v ITT populaci. Kaplanovy-Meierovy odhady doby trvání odpovědi.

ⁱ CI pro Kaplanovy-Meierovy odhady jsou vypočteny s použitím log-log transformace funkce přežití a Brookmeyerových a Crowleyho metod.

*Datum ukončení sběru dat: 7. únor 2020. Medián doby následného sledování = 20,73 měsíců. HR <1 favorizuje rameno s Isa-Kd.

NR: nebylo dosaženo.

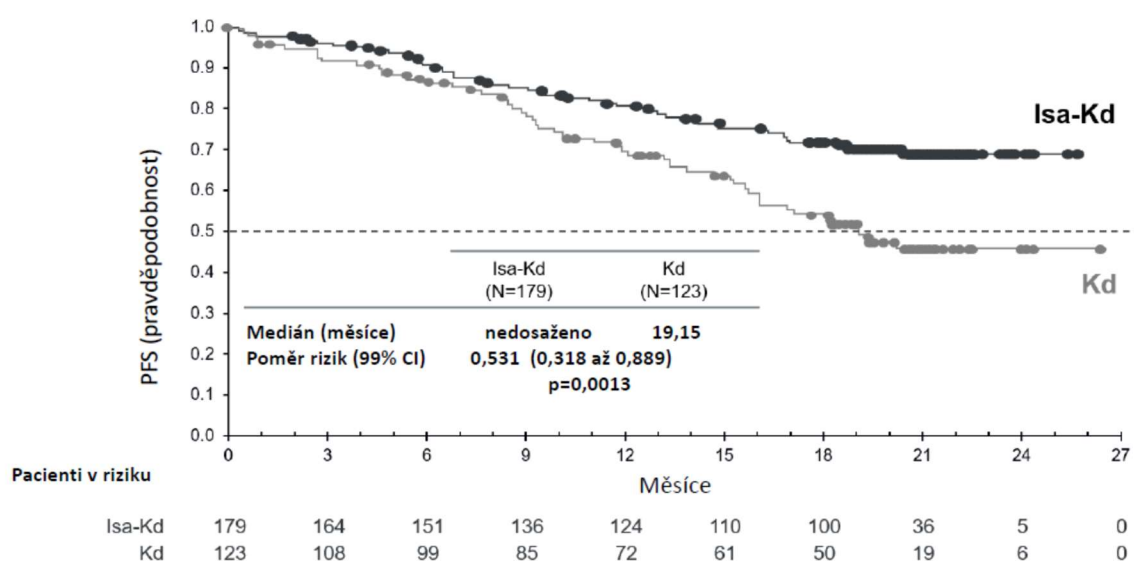
Zlepšení PFS ve skupině s Isa-Kd bylo pozorováno u pacientů s vysoce rizikovou cytogenetikou (hodnocení v centrální laboratoři, HR = 0,724; 95% CI: 0,361 až 1,451), u pacientů se získanou (1q21) chromozomální abnormalitou (HR=0,569; 95% CI: 0,330 až 0,981), u pacientů ≥ 65 let (HR =0,429; 95% CI: 0,248 až 0,742), u pacientů s výchozím stavem eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR =0,273; 95% CI: 0,113 až 0,660), u pacientů s >1 předchozími liniemi léčby (HR =0,479; 95% CI: 0,294 až 0,778), u pacientů s ISS stadia III při vstupu do studie (HR=0,650; 95% CI: 0,295 až 1,434) a u pacientů refrakterních na předchozí léčbu lenalidomidem (HR=0,598; 95% CI: 0,339 až 1,055).

V analýze citlivosti bez cenzury kvůli další antimyelomové terapii, nebyl medián PFS dosažen (NR) ve skupině s Isa-Kd oproti 19,0 měsícům (95% CI: 15,38 až NR) ve skupině s Kd (HR=0,572; 99% CI: 0,354 až 0,925, p=0,0025).

K dispozici nejsou dostatečné údaje, které by umožňovaly vyslovit závěr ohledně účinnosti Isa-Pd u pacientů dříve léčených daratumumabem (1 pacient v rameni s izatuximabem a žádný pacient ve srovnávacím rameni).

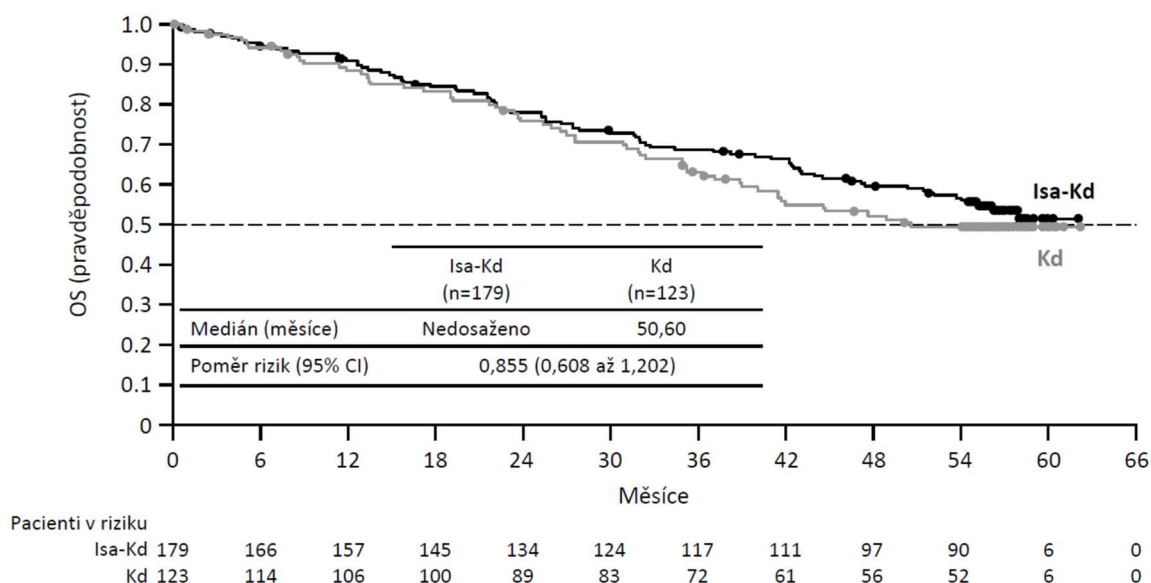
Medián doby do první odpovědi činil 1,08 měsíce ve skupině s Isa-Kd oproti 1,12 měsíce ve skupině s Kd. Medián doby do další léčby myelomu byl 43,99 měsíce ve skupině s Isa-Kd a 25,00 měsíců ve skupině s Kd (HR=0,583; 95% CI: 0,429 až 0,792).

Obrázek 3 – Kaplanovy-Meierovy křivky PFS – populace ITT – IKEMA (hodnocení výběrem IRC)



Datum ukončení sběru dat (cutoff) = 7. únor 2020

Obrázek 4 – Kaplanovy-Meierovy křivky OS – populace ITT – IKEMA



Datum ukončení sběru dat (cutoff) = 7. únor 2023

Mezi pacienty s eGFR (MDRD) <50 ml/min/1,73 m² ve výchozím stavu, byla kompletní renální odpověď (≥60 ml/min/1,73 m² při následném (postbaseline) hodnocení ≥1) pozorována u 52,0 % (13/25) pacientů ve skupině Isa-Kd a u 30,8 % (4/13) pacientů ve skupině s Kd. Trvalá kompletní renální odpověď (≥60 dní) se vyskytla u 32,0 % (8/25) pacientů ve skupině Isa-Kd a u 7,7 % (1/13) pacientů v Kd skupině. U 4 pacientů ve skupině Isa-Kd a 3 pacientů v Kd skupině s těžkou poruchou funkce ledvin ve výchozím stavu (eGFR (MDRD) >15 až <30 mL/min/1,73 m²) byla pozorována minimální renální odpověď (≥30 až <60 mL/min/1,73 m² při následném (postbaseline) hodnocení ≥1) u 100 % pacientů v Isa-Kd skupině a u 33,3 % pacientů v Kd skupině.

Při mediánu doby sledování 43,96 měsíců ukázala finální analýza PFS medián PFS 35,65 měsíců ve skupině Isa-Kd ve srovnání s 19,15 měsíci ve skupině s Kd, s poměrem rizik 0,576 (95,4% CI: 0,418 až 0,792). Konečná kompletní odpověď stanovená validovaným izatuximab-specifickým IFE testem (Serbia Hydrashift) (viz bod 4.5) byla 44,1 % ve skupině Isa-Kd ve srovnání s 28,5 % ve skupině Kd, s poměrem šancí 2,094 (95% CI: 1,259 až 3,482, deskriptivní p=0,0021). U 26,3 % pacientů ve skupině Isa-Kd byla splněna negativita MRD i CR ve srovnání s 12,2 % ve skupině Kd, s poměrem šancí 2,571 (95% CI: 1,354 až 4,882, deskriptivní p=0,0015).

Při mediánu doby sledování 56,61 měsíce nebyl konečný medián celkového přežití ve skupině s Isa-Kd dosažen (95% CI: 52,172 až NR) a ve skupině s Kd činil 50,60 měsíce (95% CI: 38,932 až NR) (HR=0,855; 95% CI: 0,608 až 1,202).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií u přípravku SARCLISA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě maligních nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Jednoramenná studie fáze 2 u 67 pediatrických pacientů byla provedena ve 3 samostatných kohortách podle onemocnění. Účinnost byla hodnocena u 59 pacientů s relabující nebo refrakterní akutní T-lymfoblastickou leukémií (T-ALL, 11 pacientů), akutní B-lymfoblastickou leukémií (B-ALL, 25 pacientů) a akutní myeloidní leukémií (AML, 23 pacientů). U pacientů s T-ALL a B-ALL se léčba skládala z jednoho indukčního cyklu a jednoho konsolidačního cyklu. U pacientů s AML zahrnovala léčba až dva indukční cykly. Medián věku byl 8 let (rozmezí 17 měsíců až 17 let). Pacienti byli léčeni přípravkem SARCLISA v kombinaci se standardními chemoterapiemi (např. antimetabolity, antracykliny a alkylačními látkami). Při průběžné analýze nesplňovala míra úplné odpovědi (primární cílový parametr účinnosti, definovaný jako kompletní odpověď, CR nebo kompletní odpověď s neúplnou periferní obnovou, CRI) předem specifikovaný statistický práh ve 3 kohortách s 52,0 %

pacientů s B-ALL, 45,5 % pacientů s T-ALL a 60,9 % pacientů s AML, kteří dosáhli úplné odpovědi (CR+CRi). Studie byla ukončena po předem specifikované průběžné analýze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika izatuximabu byla hodnocena u 476 pacientů s mnohočetným myelomem léčených intravenózní infuzí izatuximabu v monoterapii nebo v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem v dávkách od 1 do 20 mg/kg, podávaných jednou týdně; každé 2 týdny; nebo každé 2 týdny po dobu 8 týdnů, a poté každé 4 týdny; nebo každý týden po dobu 4 týdnů a poté každé 2 týdny.

Izatuximab vykazuje nelineární farmakokinetiku s ovlivněním základních farmakokinetických dějů v důsledku vazby na receptor CD38.

Expozice izatuximabu (plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase v průběhu dávkovacího intervalu AUC) se zvyšuje více než úměrně k dávce v rozsahu 1 až 20 mg/kg po každé 2týdenní dávce, zatímco v rozmezí dávek 5 a 20 mg/kg jednou týdně po dobu 4 týdnů a poté každé 2 týdny nebyly pozorovány odchylky mezi proporcionalitou dávek. Důvodem tohoto jevu je vysoký podíl nelineární clearance v důsledku navázání na cílovou strukturu k celkové clearance při dávkách pod 5 mg/kg, který se však při vyšších dávkách stává zanedbatelným. Po podání 10 mg/kg izatuximabu jednou týdně po dobu 4 týdnů a následně každé 2 týdny činil medián doby do dosažení rovnovážného stavu 18 týdnů s 3,1násobnou akumulací.

V klinické studii ICARIA-MM, provedené u pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem léčených izatuximabem v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem, činily průměrné hodnoty (CV%) predikované maximální plazmatické koncentrace C_{max} a AUC v ustáleném stavu 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0 %) resp. 72 600 $\mu\text{g.h/ml}$ (51,7 %). Ačkoliv změna způsobu podání u infuze izatuximabu z objemu podle tělesné hmotnosti na fixní objem vedla ke změnám t_{max} , měla tato změna jen omezený dopad na farmakokinetickou expozici se srovnatelnou simulovanou hodnotou C_{max} v ustáleném stavu (283 $\mu\text{g/ml}$ vs. 284 $\mu\text{g/ml}$) a hodnotou C_{trough} po 4 týdnech (119 $\mu\text{g/ml}$ vs. 119 $\mu\text{g/ml}$) u pacientů s mediánem váhy (76 kg). Také u ostatních váhových skupin pacientů byly C_{max} a C_{trough} srovnatelné. V klinické studii IKEMA, provedené u pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem léčených izatuximabem v kombinaci karfilzomibem a dexamethasonem, činily průměrné hodnoty (CV%) predikované maximální plazmatické koncentrace C_{max} a AUC v ustáleném stavu 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9 %), resp. 152,000 $\mu\text{g.h/ml}$ (37,8 %).

Farmakokinetika izatuximabu a pomalidomidu nebo izatuximabu a karfilzomibu nebyla ovlivněna jejich současným podáním.

Distribuce

Odhadovaný celkový distribuční objem izatuximabu je 8,75 l.

Metabolismus

Předpokládá se, že izatuximab jako velký protein bude metabolizován prostřednictvím nesaturabilních katabolických proteolytických procesů.

Eliminace

Izatuximab je eliminován dvěma paralelními cestami, nelineární cestou, která je ovlivněna cílovou strukturou a převládá při nízkých koncentracích, a nespecifickou lineární cestou, která převládá při vyšších koncentracích. V rozmezí terapeutických plazmatických koncentrací převládá lineární cesta, která v průběhu času klesá o 50 % na ustálenou hodnotu 9,55 ml/h (0,229 l/den). To je spojeno s terminálním poločasem 28 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk

Populační farmakokinetické analýzy 476 pacientů ve věku 36 až 85 let prokázaly srovnatelnou expozici izatuximabu u pacientů ve věku <75 let (n = 406) oproti pacientům ve věku ≥ 75 let (n = 70).

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza zahrnující 207 žen (43,5 %) a 269 mužů (56,5 %) neprokázala klinicky významný vliv pohlaví na farmakokinetiku izatuximabu.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza zahrnující 377 europoidních (79 %), 25 asijských (5 %), 18 afroamerických (4 %) pacientů a pacienty 33 dalších ras (7 %) neprokázala klinicky významný vliv rasy na farmakokinetiku izatuximabu.

Tělesná hmotnost

Na základě dat z populační farmakokinetické analýzy od 476 pacientů se clearance izatuximabu zvýšila se zvyšující se tělesnou hmotností při dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie izatuximabu. Z celkového počtu 476 pacientů v populační farmakokinetické analýze mělo 65 pacientů lehkou poruchu funkce jater [celkový bilirubin 1 až 1,5násobek horní hranice normálu (ULN) nebo aspartátaminotransferáza (AST) > ULN] a 1 pacient měl středně těžkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až 3krát ULN a jakákoli hodnota AST). Lehká porucha funkce jater neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku izatuximabu. Účinek středně těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin > 1,5krát až 3krát ULN a jakákoli hodnota AST) a těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 3krát ULN a jakákoli hodnota AST) na farmakokinetiku izatuximabu není znám. Izatuximab je monoklonální protilátka, proto se předpokládá, že nebude odstraňován metabolismem zprostředkovaným jaterními enzymy. Zároveň se očekává, že změny jaterní funkce nebudou mít žádný vliv na eliminaci izatuximabu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie izatuximabu. Z celkového počtu 476 pacientů v populační farmakokinetické analýze mělo 192 pacientů lehkou poruchu funkce ledvin ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (e-GFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a 12 pacientů mělo těžkou poruchu funkce ledvin ($\text{e-GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Provedené analýzy nesignalizují žádný klinicky významný účinek lehké až těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku izatuximabu ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin.

Farmakokinetická analýza u 22 pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin, včetně pacientů na dialýze ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) neprokázala žádné klinicky významné účinky terminálního stadia na farmakokinetiku izatuximabu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

U pediatrické populace pacientů (ve věku od 17 měsíců do 17 let) se po prvním podání izatuximabu průměrná C_{max} pohybovala mezi 3 kohortami v rozmezí od 322 do 433 $\mu\text{g/ml}$, průměrná $\text{AUC}_{1 \text{ týden}}$ od 28592 do 31703 $\mu\text{g.h/ml}$ a po opakovaném podání izatuximabu po dobu 3 týdnů se kumulativní průměrná AUC pohybovala v rozmezí od 130862 do 148397 $\mu\text{g.h/ml}$. Farmakokinetické údaje hlášené u pediatrické populace s AML a ALL byly konzistentní s údaji od dospělých s ALL a MM při stejné dávce izatuximabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, i když vybraný druh není farmakologicky citlivý, a proto není znám

význam pro člověka. Studie genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po naředění

Chemická a fyzická stabilita infuzního roztoku SARCLISA po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, a na dobu 8 hodin (včetně času infuze) při pokojové teplotě 15 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Při uchovávání v infuzním vaku není nutná žádná ochrana před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml koncentrátu obsahujícího 100 mg izatuximabu v 6ml injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I uzavřené bromobutylovou zátkou potaženou ETFE (kopolymer ethylenu a tetrafluorethylenu).

Injekční lahvičky jsou opatřeny zalisovaným hliníkovým uzávěrem s šedým odtrhovacím (flip-off) víčkem. Plnicí objem byl stanoven tak, aby umožňoval odebrání objemu 5 ml (tj. 5,4 ml). Velikost balení je jedna nebo tři injekční lahvičky.

25 ml koncentrátu obsahujícího 500 mg izatuximabu v 30ml injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I uzavřené bromobutylovou zátkou potaženou ETFE (kopolymer ethylenu a tetrafluorethylenu).

Injekční lahvičky jsou opatřeny hliníkovým uzávěrem s modrým odtrhovacím (flip-off) víčkem. Plnicí objem byl stanoven tak, aby umožňoval odebrání objemu 25 ml (tj. 26 ml). Velikost balení je jedna injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku se musí provádět za aseptických podmínek.

- Dávka (mg) koncentráту SARCLISA má být vypočtena na základě tělesné hmotnosti pacienta (měřené před každým cyklem, aby byla odpovídajícím způsobem upravena podaná dávka, viz bod 4.2). K získání potřebné dávky pro daného pacienta může být zapotřebí více injekčních lahviček.
- Před naředěním je třeba injekční lahvičky s koncentrátem SARCLISA vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně jeho zbarvení.
- Injekčními lahvičkami netřepejte.
- Z ředícího vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy o koncentraci 5% je třeba odebrat objem ředidla odpovídající požadovanému objemu koncentráту SARCLISA.
- Příslušný objem koncentráту SARCLISA je třeba odebrat z injekční lahvičky přípravku SARCLISA a naředit v 250ml infuzním vaku s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy o koncentraci 5%.
- Infuzní vak musí být vyroben z polyolefinů (PO), polyethylenu (PE), polypropylenu (PP), polyvinylchloridu (PVC) s di(2-ethylhexyl)ftalátem (DEHP) nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Opatrně homogenizujte naředěný roztok převrácením vaku. Netřepejte.

Podání

- Infuzní roztok se musí podávat intravenózní infuzí s použitím infuzního setu s intravenózními hadičkami (PE, PVC s DEHP nebo bez DEHP, polybutadien (PBD) nebo polyuretan (PU)) s 0,22 mikronovým integrovaným (in-line) filtrem (polyethersulfon (PES), polysulfon nebo nylon).
- Infuzní roztok má být podáván po stanovenou dobu, která závisí na rychlosti infuze (viz bod 4.2).
- Připravený infuzní vak ve standardním prostředí s umělým osvětlením není třeba chránit před světlem.
- Nepodávejte infuzi roztoku SARCLISA ve stejné intravenózní lince současně s jinými léky.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. května 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před použitím přípravku SARCLISA v každém z členských států se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí s příslušným národním regulačním orgánem dohodnout na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních kanálů, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektech.

Edukační program je zaměřen na:

- zvýšení povědomí o riziku interference při určování krevní skupiny (minoritní antigen) (pozitivní nepřímý Coombsův test) a jejích možných nepříznivých klinických důsledcích pro pacienta;
- poskytnutí doporučených postupů, jak tuto situaci řešit;
- posílení komunikace mezi zdravotnickými pracovníky a pacienty a sdílení spolehlivých a aktuálních informací.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek SARCLISA uváděn na trh, byl všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou předepisovat/vydávat přípravek SARCLISA, a krevním bankám/transfuzním centrům poskytnut následující balíček edukačních materiálů, a to prostřednictvím odborných subjektů:

- Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a krevní banky
- Karta pacienta (pro zdravotnické pracovníky předepisující/vydávající přípravek SARCLISA)

1. EDUKAČNÍ MATERIÁLY PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY A KREVŇÍ BANKY

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a krevní banky zahrnují následující položky:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Příručka pro zdravotnické pracovníky a krevní banky
- Karta pacienta

1.1 Příručka pro zdravotnické pracovníky a krevní banky

Příručka pro zdravotnické pracovníky a krevní banky bude obsahovat následující klíčové informace:

Relevantní informace týkající se bezpečnostní obavy „Interference při určování krevní skupiny (minoritní antigen) (pozitivní nepřímý Coombsův test)“:

- Izatuximab navázaný na erytrocyty může maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v séru pacienta
- Určení krevní skupiny ABO a Rh faktoru pacienta není ovlivněno

Podrobné informace o tom, jak minimalizovat bezpečnostní obavy ošetřené dalšími opatřeními k minimalizaci rizika pomocí vhodných opatření:

- U všech pacientů je třeba před zahájením léčby izatuximabem stanovit krevní skupinu a provést vyšetření. Před zahájením léčby izatuximabem lze dále zvážit provedení fenotypizace v závislosti na postupech v daném pracovišti.
- V současné době nejsou k dispozici žádné informace o tom, jak dlouho může přetrvávat

interference s nepřímým Coombsovým testem po poslední infuzi izatuximabu. Na základě biologického poločasu izatuximabu může pozitivita nepřímého Coombsova testu vyvolaná izatuximabem přetrvávat nejméně 6 měsíců po poslední infuzi izatuximabu. Zdravotnický pracovník by měl proto doporučit pacientovi, aby nosil kartu pacienta neustále u sebe, a to po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby.

- Metody ke snížení interference zahrnují ošetření testovaných erytrocytů pomocí dithiothreitolu (DTT), který narušuje vazbu izatuximabu, nebo jiné metody validované v daném pracovišti. Vzhledem k tomu, že na DTT je citlivý i systém krevních skupin Kell, měly by být po vyloučení přítomnosti nebo identifikaci aloprotilátek pomocí erytrocytů ošetřených pomocí DTT dodány Kell-negativní jednotky.
- V případě naléhavé potřeby transfuze mohou být podány jednotky erytrocytů bez křížové zkoušky kompatibility ABO/Rh podle postupů dané krevní banky.
- V případě plánované transfuze mají zdravotničtí pracovníci informovat centra krevní transfuze o riziku interference s nepřímými antiglobulinovými testy.
- Zdůraznit nutnost seznámení se s SmPC.
- Informovat zdravotnické pracovníky o potřebě každému svému pacientovi předat kartu pacienta a vyzvat jej, aby si přečetl příbalovou informaci.

1.2 Karta pacienta

Karta pacienta obsahuje následující stručné a přehledné informace týkající se rizika „Interference při určování krevní skupiny (minoritní antigen) (pozitivní nepřímý Coombsův test)“ určené jak pro pacienty, tak i pro zdravotnické pracovníky, se kterými přijde pacient do kontaktu:

- Upozornění pro zdravotnické pracovníky, kteří pacienta léčí, včetně léčby naléhavých stavů, že pacient podstupuje léčbu přípravkem SARCLISA (izatuximab) a že tato léčba je spojena s důležitým identifikovaným rizikem interference při určování krevní skupiny (minoritní antigen) (pozitivní nepřímý Coombsův test), která může přetrvávat nejméně 6 měsíců po poslední infuzi izatuximabu.
- Jednoznačný pokyn, že pacient má tuto kartu nosit neustále u sebe, a to po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby.
- Kontaktní údaje předepisujícího lékaře a pacienta.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SARCLISA 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
izatuximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentrátu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg izatuximabu v 25 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 80, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička, 100 mg/ 5ml

3 injekční lahvičky, 100 mg/5 ml

1 injekční lahvička, 500 mg/25 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Pouze pro jednorázové použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepat.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

SARCLISA 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
izatuximab
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sarclisa 20 mg/ ml koncentrát pro infuzní roztok izatuximab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sarclisa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Sarclisa podán
3. Jak se přípravek Sarclisa podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sarclisa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sarclisa a k čemu se používá

Co je přípravek Sarclisa

Sarclisa je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku izatuximab. Patří do skupiny léků označovaných jako „monoklonální protilátky“.

Monoklonální protilátky, jako je např. přípravek Sarclisa, jsou bílkoviny vytvořené tak, aby rozpoznávaly určitou cílovou látku a po rozpoznání se na tuto látku navázaly. V případě přípravku Sarclisa je tato cílová látka označovaná jako CD38, která se nachází na buňkách mnohočetného myelomu (tj. rakoviny kostní dřeně). Přípravek se váže na buňky mnohočetného myelomu, a tím pomáhá přirozenému obrannému systému těla (imunitnímu systému), aby tyto buňky rozpoznal a zničil.

K čemu se přípravek Sarclisa používá

Přípravek Sarclisa se používá k léčbě mnohočetného myelomu u pacientů, kteří již dříve podstoupili léčbu mnohočetného myelomu.

Přípravek se používá spolu s dalšími dvěma kombinacemi léků:

- pomalidomid a dexamethason nebo
- karfilzomib a dexamethason.

Máte-li jakékoli otázky týkající se mechanismu účinku přípravku Sarclisa nebo ohledně Vaší léčby přípravkem Sarclisa, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sarclisa používat

Přípravek Sarclisa Vám nesmí být podán jestliže:

- jste alergický(á) na izatuximab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Sarclisa se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou a pečlivě dodržujte všechny pokyny.

Reakce na infuzi

Informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás během infuze nebo po infuzi přípravku Sarclisa objeví známky reakce na infuzi – přehled příznaků reakce na infuzi viz bod 4.

- Před zahájením infuze přípravku Sarclisa Vám mohou být podány léky ke zmírnění reakce na infuzi (viz bod 3).
- Reakce na infuzi mohou nastat během infuze přípravku Sarclisa nebo po infuzi a mohou být závažné. Tyto reakce jsou vratné. Během léčby Vás budou zdravotníci pečlivě sledovat.

Pokud se u Vás vyskytne reakce na infuzi, lékař nebo zdravotní sestra Vám může podat další přípravky k léčbě Vašich příznaků a k prevenci komplikací. Tyto přípravky také mohou dočasně přerušit, zpomalit nebo úplně zastavit infuzi přípravku Sarclisa.

Horečka a nízký počet bílých krvinek

Pokud se u Vás objeví horečka, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře, protože se může jednat o známky infekce. Přípravek Sarclisa může snížit počet bílých krvinek, které jsou důležité pro boj s infekcemi.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám bude během léčby přípravkem Sarclisa kontrolovat krevní obraz. Lékař může předepsat antibiotikum nebo antivirotikum (například k léčbě onemocnění herpes zoster [pásový opar]), které Vám pomohou předcházet infekci, nebo léčivý přípravek, který Vám během léčby přípravkem Sarclisa pomůže zvýšit počet bílých krvinek.

Potíže se srdcem

Před podáním přípravku Sarclisa v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem si promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou v případě, že máte potíže se srdcem nebo pokud jste někdy užíval(a) nějaký přípravek k léčbě srdečních potíží. Ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru v případě, že zaznamenáte potíže s dýcháním, kašel nebo otok nohou.

Riziko nových nádorů

Během léčby přípravkem Sarclisa spolu s pomalidomidem a dexamethasonem nebo s karfilzomibem a dexamethasonem se u pacientů objevily nové nádory. Lékař nebo zdravotní sestra Vás bude kvůli možnosti vzniku nových nádorů během léčby sledovat.

Syndrom nádorového rozpadu

Může dojít k rychlému rozpadu nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu). Příznaky zahrnují nepravidelný srdeční rytmus, epileptické záchvaty (křeče), zmatenost, svalové křeče nebo snížené vylučování moči. Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoliv z těchto příznaků.

Krevní transfuze

Pokud budete potřebovat krevní transfuzi, musíte nejprve podstoupit krevní test kvůli stanovení krevní skupiny.

Sdělte osobě provádějící krevní test, že se léčíte přípravkem Sarclisa, protože léčba tímto přípravkem může ovlivnit výsledky tohoto krevního testu po dobu nejméně 6 měsíců po poslední dávce přípravku Sarclisa.

Děti a dospívající

Přípravek Sarclisa se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let. Důvodem je, že účinnost přípravku Sarclisa nebyla u pediatrických pacientů stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Sarclisa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro volně prodejné léky a rostlinné přípravky.

Před podáním přípravku Sarclisa informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste někdy užíval(a) nějaký přípravek k léčbě srdečních potíží.

Přípravek Sarclisa se používá s dvěma dalšími kombinacemi léků k léčbě mnohočetného myelomu:

- pomalidomid a dexamethason nebo
- karfilzomib a dexamethason.

Informace o dalších léčivých přípravcích používaných spolu s přípravkem Sarclisa jsou uvedeny v příslušných příbalových informacích.

Těhotenství

Před použitím přípravku Sarclisa se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Použití přípravku Sarclisa během těhotenství se nedoporučuje. Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem o použití přípravku Sarclisa.

Informace o těhotenství týkající se dalších léků užívaných s přípravkem Sarclisa naleznete v příbalové informaci těchto léčivých přípravků.

Kojení

Před použitím přípravku Sarclisa se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Důvodem je, že přípravek Sarclisa může přecházet do mateřského mléka. Není známo, jak by to mohlo ovlivnit kojene dítě.
- Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda je přínos kojení větší než riziko pro Vaše dítě.

Antikoncepce

Ženy, které používají přípravek Sarclisa a mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepční metodu. Poradte se s lékařem o metodě antikoncepce, kterou musíte během této doby používat. Používejte antikoncepci během léčby a po dobu 5 měsíců po poslední dávce přípravku Sarclisa.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Sarclisa ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Sarclisa se však používá s dalšími léky, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přečtěte si příbalovou informaci dalších léků, které užíváte s přípravkem Sarclisa.

3. Jak se přípravek Sarclisa podává

Kolik přípravku Sarclisa se podává

Množství přípravku Sarclisa, které Vám bude podáno, závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučená dávka je 10 mg přípravku Sarclisa na kilogram tělesné hmotnosti.

Jak se přípravek Sarclisa podává

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají přípravek Sarclisa formou infuze (kapačky) do žíly (nitrožilní infuze).

Jak často se přípravek Sarclisa podává

Přípravek Sarclisa se používá v léčebných cyklech v délce 28 dní (4 týdny). Přípravek se používá společně s dalšími dvěma léky, buď pomalidomidem a dexamethasonem nebo karfilzomibem a dexamethasonem.

- V cyklu 1: přípravek Sarclisa se podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 15 a 22.
 - V cyklu 2 a dalších cyklech: přípravek Sarclisa se podává každé 2 týdny – ve dnech 1 a 15.
- Lékař bude pokračovat ve Vaší léčbě přípravkem Sarclisa, dokud z ní budete mít prospěch a dokud budou nežádoucí účinky přijatelné.

Léky podávané před přípravkem Sarclisa

Před infuzí přípravku Sarclisa Vám budou podány následující léky. Tyto léky Vám pomohou snížit pravděpodobnost vzniku reakce na infuzi:

- přípravky ke zmírnění alergických reakcí (antihistaminika)
- přípravky ke zmírnění zánětu (kortikosteroidy)
- přípravky ke zmírnění bolesti a horečky

Pokud vynecháte dávku přípravku Sarclisa

Je velmi důležité, abyste se dostavil(a) na všechny sjednané návštěvy, protože v takovém případě dostanete léčbu ve správný čas, aby se zajistil náležitý účinek. Pokud vynecháte návštěvu, kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru a přeobjednejte se na jiný termín.

Lékař nebo zdravotní sestra rozhodne, jak má léčba pokračovat.

Pokud dostanete více přípravku Sarclisa, než jste měl(a)

Přípravek Sarclisa Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Pokud Vám bude nedopatřením podáno příliš mnoho přípravku (předávkování), lékař Vás bude léčit a sledovat nežádoucí účinky.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Sarclisa

Neukončujte léčbu přípravkem Sarclisa, pokud jste si o tom nepromluvil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Lékař s Vámi probere nežádoucí účinky přípravku Sarclisa a vysvětlí Vám možná rizika a přínosy Vaší léčby přípravkem Sarclisa.

V průběhu léčby budou pracovníci zdravotnického zařízení pečlivě sledovat Váš stav. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených účinků, ihned tyto pracovníky informujte.

Reakce na infuzi – Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

Pokud se během infuze nebo po infuzi přípravku Sarclisa nebudete cítit dobře, sdělte to ihned lékaři nebo zdravotní sestře.

Závažné známky reakce na infuzi zahrnují:

- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- pocit dušnosti
- závažnou alergickou reakci (anafylaktická reakce postihující až 1 ze 100 pacientů) s dýchacími obtížemi a otokem obličeje, úst, hrdla, rtů nebo jazyka

Mezi nejčastější známky reakce na infuzi patří:

- pocit dušnosti
- kašel
- zimnice
- pocit na zvracení

Během infuze se u Vás mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Lékař nebo zdravotní sestra mohou rozhodnout, že dočasně přeruší, zpomalí nebo úplně ukončí infuzi přípravku Sarclisa. Je také možné, že Vám podají jiné přípravky k léčbě Vašich příznaků a k prevenci komplikací.

Okamžitě sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se během infuze s přípravkem Sarclisa nebo po ní necítíte dobře.

Jiné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- snížený počet některých bílých krvinek (neutrofilů), které jsou důležité v boji proti infekci
- snížený počet krevních destiček (trombocytopenie) – informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se Vám tvoří neobvyklé modřiny nebo krvácení
- infekční onemocnění plic (pneumonie)
- infekční onemocnění dýchacích cest (nosu, vedlejších nosních dutin nebo krku)
- průjem
- zánět průdušek
- pocit dušnosti
- pocit na zvracení
- horečka se závažným poklesem počtu některých bílých krvinek (febrilní neutropenie) (další podrobnosti viz bod 2)
- zvracení
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- únava

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- potíže se srdcem, které se mohou projevovat jako problémy s dýcháním, kašel nebo otok nohou, pokud se přípravek Sarclisa podává spolu s karfilzomibem a dexamethasonem
- snížený počet červených krvinek (anemie)
- snížená chuť k jídlu
- úbytek tělesné hmotnosti
- nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní)
- herpes zoster (pásový opar)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- snížený počet některých bílých krvinek (lymfocytů), které jsou důležité v boji proti infekci

Pokud se u Vás vyskytne některých z výše uvedených nežádoucích účinků, nebo si nejste jistý(á), okamžitě se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sarclisa uchovávat

Přípravek Sarclisa bude uchováván v nemocnici nebo ve zdravotnickém zařízení.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra zlikvidují přípravky, které se již nepoužívají. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sarclisa obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Sarclisa je izatuximab.
- Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg izatuximabu.
- Jedna injekční lahvička s koncentrátem obsahuje buď 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentrátu nebo 500 mg izatuximabu ve 25 ml koncentrátu.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou sacharóza, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Sarclisa vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Sarclisa je koncentrát pro infuzní roztok. Jedná se o bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Přípravek Sarclisa se dodává v krabičce obsahující 1 nebo 3 skleněné injekční lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvičky přípravku SARCLISA jsou určeny pouze pro jednorázové použití. Infuzní roztok musí být připraven za aseptických podmínek a musí být podán lékařem na pracovišti, ve kterém je k dispozici resuscitační zařízení.

Příprava a podání přípravku SARCLISA

- Vypočtete potřebnou dávku (mg) koncentráту SARCLISA a na základě tělesné hmotnosti pacienta určete počet injekčních lahviček potřebných pro dávku 10 mg/kg. Je možné, že bude zapotřebí více injekčních lahviček.
- Před naředěním vizuálně zkontrolujte koncentrát SARCLISA, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně jeho zbarvení.
- Z ředícího vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy o koncentraci 5% odeberte objem ředidla odpovídající požadovanému objemu koncentráту SARCLISA.
- Natáhněte příslušný objem koncentráту SARCLISA z injekční lahvičky s přípravkem SARCLISA a zřeďte jej ve 250ml infuzním vaku s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy o koncentraci 5%.
- Infuzní vak musí být vyroben z polyolefinů (PO), polyethylenu (PE), polypropylenu (PP), polyvinylchloridu (PVC) s di(2-ethylhexyl)ftalátem (DEHP) nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Opatrně obraťte vak, aby se zředěný roztok homogenizoval. Netřepejte.
- Podávejte infuzní roztok intravenózně pomocí infuzního setu s intravenózními hadičkami (PE, PVC s DEHP nebo bez DEHP, polybutadien (PBD) nebo polyuretan (PU)) s 0,22 mikronovým integrovaným (in-line) filtrem (polyethersulfon (PES), polysulfon nebo nylon).
- Podávejte infuzní roztok po dobu, která bude záviset na rychlosti infuze (viz EU-SmPC, bod 4.2).
- Připravený infuzní roztok přípravku SARCLISA použijte okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Připravený infuzní vak ve standardním prostředí s umělým osvětlením není třeba chránit před světlem.
- Nepodávejte infuzi roztoku SARCLISA ve stejné intravenózní lince současně s jinými přípravky.
- Zlikvidujte všechny nepoužité části roztoku. Všechny materiály, které byly použity pro ředění a podání, musí být zlikvidovány v souladu se standardními postupy.