

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SARCLISA 100 mg/5 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantrenin her bir mL'si 20 mg isatuximab içermektedir.

Her bir flakon 5 mL konsantre içinde 100 mg isatuximab içermektedir (100 mg/5 mL).

İsatuximab, memeli hücre dizisinden (Çin Hamster Yumurtalık, CHO) üretilen bir immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur (mAb).

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Renksiz ila açık sarı renkli, esas olarak görünür partikül içermez.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SARCLISA, lenalidomid ve bir proteazom inhibitörü dahil daha önce en az iki tedavi alan ve son tedavilerinde progresyon görülen, nüks ve dirençli erişkin multipl miyelom (MM) hastalarının tedavisinde, pomalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

SARCLISA resüsitasyon imkanı mevcut olan bir ortamda bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır.

Premedikasyon

İnfüzyon reaksiyonlarının riski ve şiddetini azaltmak için, SARCLISA infüzyonundan önce aşağıdaki tıbbi ürünlerle premedikasyon kullanılmalıdır:

- Deksametazon 40 mg, oral veya intravenöz (veya 75 yaş ve üzerindeki hastalar için 20 mg oral veya intravenöz).
- Asetaminofen 650 mg ila 1000 mg, oral (veya eşdeğeri).
- Difenhidramin 25 mg ila 50 mg, intravenöz veya oral (veya eşdeğeri [örn. setirizin, prometazin, dekslorfeniramin]). En az ilk 4 infüzyon için intravenöz yol tercih edilmektedir.

Yukarıda önerilen deksametazon dozu (oral veya intravenöz), infüzyondan önce sadece bir kere, premedikasyon ve omurga tedavi kapsamında, isatuximab ve pomalidomid uygulamasından önce uygulanacak toplam doza karşılık gelmektedir.

Önerilen premedikasyon ajanları, SARCLISA infüzyonuna başlamadan 15-60 dakika önce uygulanmalıdır. İlk dört SARCLISA uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonu yaşamayan hastaların daha sonraki premedikasyon ihtiyaçları tekrar düşünülebilir.

Nötropeni yönetimi

Nötropeni riskini azaltmak için koloni uyarıcı faktörlerin (örn. G-CSF) kullanımı düşünülmelidir. Derece 4 nötropeni olayı durumunda SARCLISA uygulaması, nötrofil sayısı en az $1,0 \times 10^9/L$ 'ye yükselene kadar ertelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyon önlenmesi

Tedavi sırasında antibakteriyel ve antiviral profilaksi (herpes zoster profilaksisi gibi) düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SARCLISA'nın önerilen dozu, Tablo 1'deki dozlama planına göre, pomalidomid ve deksametazonla (İsa-Pd) kombinasyon halinde intravenöz infüzyon olarak 10 mg/kg vücut ağırlığıdır:

Tablo 1: Pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde SARCLISA dozlama planı

Sikluslar	Dozlama Planı
1. Siklus	1., 8., 15. ve 22. günler (haftalık)
2. Siklus ve sonrası	1., 15. günler (2 haftada bir)

Her bir tedavi siklusu 28 günlük bir dönemden oluşmaktadır. Tedavi hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar tekrarlanmaktadır.

SARCLISA ile uygulanan diğer tıbbi ürünler için, bölüm 5.1 ve ilgili güncel kısa ürün bilgilerine bakınız.

Uygulama programı dikkatle izlenmelidir. Planlanan bir SARCLISA dozu kaçırılırsa, doz en kısa zamanda uygulanmalı ve doz programı tedavi aralığı korunarak uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Doz ayarlamaları

SARCLISA dozunun azaltılması önerilmemektedir.

Hastalar infüzyon reaksiyonu yaşarsa uygulama ayarlamaları yapılmalıdır (bkz. "Uygulama şekli").

SARCLISA ile birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünler için, ilgili güncel kısa ürün bilgisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:

SARCLISA intravenöz kullanım içindir. Tıbbi ürünün uygulanmadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyon hızları

Seyreltikten sonra SARCLISA infüzyonu, intravenöz yoldan aşağıdaki Tablo 2'de sunulan infüzyon hızlarında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Yalnızca infüzyon reaksiyonu olmadığında infüzyon hızının kademeli olarak artırılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tablo 2: SARCLISA uygulamasının infüzyon hızları

	Seyreltme hacmi	İlk hız	İnfüzyon reaksiyonunun olmaması	Kademeli hız	Maksimum hız
İlk infüzyon	250 mL	25 mL/saat	60 dakika	30 dakikada bir 25 mL/saat	150 mL/saat
İkinci infüzyon	250 mL	50 mL/saat	30 dakika	30 dakika boyunca 50 mL/saat ardından 30 dakikada bir 100 mL/saat artış	200 mL/saat
Sonraki infüzyonlar	250 mL	200 mL/saat	—	—	200 mL/saat

Hasta infüzyon reaksiyonu yaşarsa uygulamada ayarlamalar yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4):

- Derece 2 (orta) infüzyon reaksiyonu yaşayan hastalarda, infüzyona geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir ve ek semptomatik tıbbi ürünler uygulanabilir. Derece ≤ 1 'e (hafif) iyileşmeden sonra, SARCLISA infüzyonuna ilk infüzyon hızının yarısında ve yakın izlem ve gerektiğinde destekleyici bakımla devam edilebilir. 30 dakikadan sonra semptomlar tekrar etmezse, infüzyon hızı Tablo 2'de gösterildiği gibi ilk hıza geri çıkarılabilir ve daha sonra kademeli olarak yükseltilebilir.
- SARCLISA infüzyonuna ara verilmesinden sonra semptomlar hızlı bir şekilde çözülmezse ve Derece ≤ 1 'e iyileşmezse, uygun tıbbi ürünlerle ilk iyileşmeden sonra tekrar ederse veya hastaneye yatış gerektirirse ya da yaşamı tehdit ederse (Derece ≥ 3), SARCLISA tedavisi kalıcı olarak durdurulmalı ve gerektiğinde ek destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, yaşlı hastalarda önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizi ve klinik güvenliliğe göre, hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır. Orta dereceli ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2), fakat bu hastalarda doz ayarlaması gerektiğine işaret eden bir kanıt bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

SARCLISA'nın 18 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyon reaksiyonları

SARCLISA ile tedavi edilen hastaların %38,2'sinde çoğu hafif veya orta dereceli infüzyon reaksiyonları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm infüzyon reaksiyonları ilk SARCLISA infüzyonu sırasında başlamış ve infüzyonların %98'inde aynı gün içinde çözülmüştür. İnfüzyon reaksiyonlarının en yaygın semptomları arasında, dispne, öksürük, üşüme ve bulantı bulunmaktadır. En yaygın şiddetli belirtiler ve semptomlar arasında hipertansiyon, bronkospazm ve dispne bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Bununla birlikte, SARCLISA uygulamasından sonra şiddetli anafilaktik reaksiyonları içeren ciddi infüzyon reaksiyonları da gözlenmiştir.

İnfüzyon reaksiyonlarının riskini ve şiddetini azaltmak için, SARCLISA infüzyonundan önce hastalara asetaminofen, difenhidramin veya eşdeğeriyle premedikasyon uygulanmalıdır; deksametazon hem premedikasyon hem de anti-miyelom tedavisi olarak kullanılır (bkz. Bölüm 4.2). SARCLISA infüzyonunun tamamı boyunca yaşamsal belirtiler sık sık izlenmelidir. Gerekli zaman SARCLISA infüzyonuna ara verilmeli ve uygun tıbbi ve destekleyici önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). SARCLISA infüzyonuna ara verilmesinden sonra semptomlar iyileşmezse, uygun tıbbi ürünlerle ilk iyileşmeden sonra tekrar ederse veya hastaneye yatış gerektirirse ya da yaşamı tehdit ederse, SARCLISA kalıcı olarak durdurulmalıdır ve uygun yönetim başlatılmalıdır.

Nötropeni

SARCLISA ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %96,1'inde laboratuvar anomalisi⁽¹⁾, %46,7'sinde ise advers reaksiyon olarak nötropeni meydana geldi, hastaların %84,9'unda bir laboratuvar anomalisi olarak, hastaların %45,4'ünde ise bir advers reaksiyon olarak Derece 3.-4 nötropeni rapor edilmiştir. Nötropenik komplikasyonlar hastaların %30,3'ünde gözlenmiş olup, bunların %11,8'i febril nötropeni ve %25,0'ı nötropenik enfeksiyonlardır. Tedavi sırasında periyodik olarak tam kan sayımı izlenmelidir. Nötropeni hastaları enfeksiyon belirtileri açısından izlenmelidir. SARCLISA dozunun azaltılması önerilmemektedir. Nötropeni riskinin azaltılması için, SARCLISA dozunun ertelenmesi ve koloni uyarıcı faktörlerin (örn. G-CSF) kullanılması düşünülmelidir.(bkz. Bölüm 4.2)

⁽¹⁾Hematoloji laboratuvar değerleri, yalnızca tedavinin kesilmesi ve/veya doz modifikasyonuna yol açması ve/veya ciddi bir kriteri karşılaması durumunda advers reaksiyon olarak kaydedilmiştir.

Enfeksiyon

SARCLISA tedavisinde, çoğunlukla pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu ve bronşit olmak üzere Derece ≥ 3 enfeksiyonlar dahil daha yüksek enfeksiyon insidansı gerçekleşmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SARCLISA alan hastalar enfeksiyon belirtileri açısından yakından izlenmeli ve uygun standart tedavi uygulanmalıdır. Tedavi sırasında antibakteriyel, ve antiviral profilaksi (herpes zoster profilaksisi gibi) düşünülebilir. (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8)

İkinci primer maligniteler

ICARIA-MM çalışmasında, İsa-Pd ile tedavi edilen 6 hastada (%3,9) ve Pd tedavi edilen 1 hastada (%0,7) ikinci primer maligniteler (SPM) bildirilmiştir ve bunlar arasında SARCLISA ile tedavi edilen 4 hastada ve Pd tedavi edilen 1 hastada deri kanseri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar deride karsinom rezeksiyonundan sonra tedaviye devam etmiştir. SARCLISA'ya maruz kalan tüm hastalarda toplam SPM insidansı %3,9'dur. Doktorlar tedaviden önce ve tedavi sırasında hastaları SPM oküransı için Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kılavuzlarına göre dikkatli şekilde değerlendirmeli ve endike tedaviyi başlatmalıdır.

Tümör lizis sendromu

İsatuximab alan hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) vakaları rapor edilmiştir. Hastalar yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Serolojik testlerle etkileşim (indirekt antiglobülin testi)

İsatuximab, kırmızı kan hücresindeki (RBC) CD38'e bağlanmaktadır ve indirekt antiglobülin testinde (indirekt Coombs testi) hatalı pozitif ile sonuçlanabilmektedir. RBC transfüzyonuyla potansiyel problemlerden kaçınmak için, SARCLISA tedavisi gören hastaların kan tipi ve tarama testleri ilk infüzyondan önce yapılmalıdır. Yerel uygulamalara göre, SARCLISA tedavisine başlamadan önce fenotipleme düşünülebilir. SARCLISA tedavisi başlatılmışsa, kan bankası bilgilendirilmelidir. Hastalar teorik hemoliz riski açısından izlenmelidir. Acil bir transfüzyon gerekirse, yerel kan bankası uygulamalarına göre çapraz karşılaştırma yapılmamış ABO/Rh-uygun RBC verilebilir (bkz. Bölüm 4.5). Son SARCLISA infüzyonundan sonra indirekt Coombs testiyle etkileşimin ne kadar uzun süreceğiyle ilgili bilgi bulunmamaktadır. İsatuximabın yarı ömrüne göre, isatuximab aracılı pozitif indirekt Coombs testinin son infüzyondan sonra yaklaşık 6 ay boyunca devam edebileceği beklenmektedir.

Tam yanıtın belirlenmesinde etkileşim

İsatuximab, endojen M proteininin klinik izleminde kullanılan serum protein elektroforez (SPE) ve immünofiksasyon (IFE) tayinlerinde belirlenebilen bir IgG kappa monoklonal antikorudur (bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşim, IgG kappa miyelom proteini olan bazı hastalarda tam yanıtın belirlenmesindeki doğruluğu etkileyebilmektedir. Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR) kriterlerini karşılayan ve yalnızca residual immünofiksasyon pozitiflik gösteren İsa-Pd kolundaki 22 hasta etkileşim açısından test edilmiştir. İsatuximab sinyalini miyelom M proteini sinyalinden ayırt etmek için kütle spektrometrisi yoluyla bu hastalardan alınan serum numuneleri test edilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Yaşlı hastalar

85 yaş ve üzerindeki yaşlı popülasyonla ilgili veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İsatuximabın pomalidomid farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır ve tam tersi de geçerlidir.

Serolojik testlerle etkileşim

CD38 proteini kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde eksprese edildiği için, bir anti-CD38 antikor olan isatuximab, isatuximabla tedavi edilen hastalarda; indirekt antiglobülin testlerinde (indirekt Coombs testi), antikor tespit (tarama) testlerinde, antikor tanıma panellerinde ve anti-insan globülin (AHG) çapraz eşleştirmelerinde hatalı pozitif reaksiyonlarla kan bankalarının serolojik testlerinde etkileşim gösterebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Etkileşimi azaltma yöntemleri arasında, isatuximab bağlanmasını sekteye uğratmak için reaktif kırmızı kan hücrelerinin ditiyotretol (DTT) ile tedavi edilmesi ve diğer yerel olarak valide edilmiş yöntemler bulunmaktadır. Kell Kan grubu sistemi de DTT tedavisine duyarlı olduğu için, DTT ile tedavi edilen kırmızı kan hücreleri kullanılarak aloantikor olasılığının elenmesi veya aloantikor belirlenmesinden sonra Kell-negatif birimler tedarik edilmelidir.

Serum Protein Elektroforezi ve İmmünofiksasyon Testleriyle Etkileşim

İsatuximab, M proteini izlemi için kullanılan serum protein elektroforezi (SPE) ve immünofiksasyon (IFE) tayinlerinde tespit edilebilmektedir ve Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre doğru yanıt sınıflandırmasıyla etkileşime girebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sürekli çok iyi kısmi yanıt gösteren hastalarda, müdahale şüphesi varsa, tam yanıtın belirlenmesini kolaylaştırmak için onaylanmış bir isatuximab spesifik IFE testi (Sebia Hydrashift) kullanmayı düşünün. Böylece isatuximab müdahalesi ortadan kaldırılabilir ve kalan serum M proteini spesifik olarak görüntülenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İsatuximab ile tedavi edilen çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında ve tedavinin sonra ermesinden sonra 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

İsatuximabın gebe kadınlardaki kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. İsatuximabla hayvanlarda üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. İmmüno globülin G1 monoklonal antikorlarının gebeliğin ilk trimestresinden sonra plasentayı geçtiği bilinmektedir. Gebe kadınlarda isatuximab kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

İsatuximabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'lerinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca süte geçtiği ve kısa süre sonra düşük konsantrasyonlara indiği bilinmektedir; ancak, emzirilen bebek için doğumdan sonraki bu kısa süre sırasındaki risk göz ardı edilemez. Bu spesifik dönemde, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakma veya isatuximab tedavisini bırakma/tedaviden

kaçınma arasında bir karar verilmesi gerekmektedir. Bundan sonra, klinik olarak gerekliyse isatuximab emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İsatuximabın erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemek için insan veya hayvan verisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

İsatuximabla birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünler için, ilgili güncel kısa ürün bilgisine bakınız.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SARCLISA'nın araç veya makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar (\geq %20); nötropeni (%46,7), infüzyon reaksiyonları (%38,2), pnömoni (%30,9), üst solunum yolu enfeksiyonu (%28,3), diyare (%25,7) ve bronşittir (%23,7). İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %61,8'inde ciddi advers reaksiyonlar meydana geldi. En sık görülen ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%25,7) ve febril nöropenidir (%6,6).

İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %7,2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle tedavinin kalıcı olarak kesilmesi raporlanmıştır. İsa-Pd ile tedavi edilen hastaların %7,9'unda tedavi sırasında ölümlerle sonuçlanan advers reaksiyonlar raporlanmıştır. (Bunlar hastaların %1'inden fazlasında meydana gelmiştir. Hastaların %1,3'ünde pnömoni, %2,0'sinde diğer enfeksiyonlar meydana gelmiştir.).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların sıklıkları, NCI Yaygın Toksikite Kriterleri, COSTART ve MedDRA terimleri kullanılarak tanımlanmıştır: Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. ICARIA-MM çalışmasında, advers reaksiyonlar medyan maruz kalma süresi 41 hafta olan ve İsa-Pd alan 152 hasta için raporlanmıştır. (bkz. bölüm 5.1).

Tablo 3^a: Pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde isatuximabla tedavi edilen multipl miyelom hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar (ICARIA-MM çalışması)

Sistem Organ Sınıfı Tercih Edilen Terim	Advers reaksiyon	Sıklık	İnsidans (%) (N=152)	
			Tüm dereceler	Derece ≥3
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni ^{b c}	Çok yaygın	47 (30,9)	40 (26,3)
	Üst solunum yolu enfeksiyonu*	Çok yaygın	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronşit*	Çok yaygın	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Yaygın	7 (4,6)	1 (0,7)
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Deride skuamöz hücreli karsinom	Yaygın	4 (2,6)	2 (1,3)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni ^d	Çok yaygın	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febril nötropeni	Çok yaygın	18 (11,8)	18 (11,8)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon ^e	Yaygın olmayan	5 (0,3)	5 (0,3)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah kaybı*	Yaygın	15 (9,9)	2 (1,3)
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon	Yaygın	7 (4,6)	3 (2,0)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne*	Çok yaygın	23 (15,1)	6 (3,9)
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare*	Çok yaygın	39 (25,7)	3 (2,0)
	Bulantı*	Çok yaygın	23 (15,1)	0
	Kusma*	Çok yaygın	18 (11,8)	2 (1,3)
Araştırmalar	Kilo kaybı*	Yaygın	10 (6,6)	0
Yaralanma ve zehirlenme	İnfüzyon reaksiyonu ^c	Çok yaygın	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Tablo 3'te yalnızca TEAE'ler bildirilmektedir. Tablo 4'te hematoloji laboratuvar değerleri bildirilmektedir.

^b Pnömoni terimi şu terimler için bir gruptur: atipik pnömoni, pnömosistis jirovecii pnömonisi, pnömoni, influenza pnömonisi, lejyonella pnömonisi, pnömokok, viral pnömoni, vepulmoner sepsis..

^c “Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması”na bakınız.

^d Hematoloji laboratuvar değerleri yalnızca tedavinin bırakılmasına ve/veya doz modifikasyonuna neden olmuşsa ve/veya ciddi bir kriteri karşılamışsa ve/veya AESI olarak tanımlanmışsa TEAE olarak kaydedilmiştir.

^e Multipl miyelom klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

* Derece 4 ya da 5 yok.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyon reaksiyonları

ICARIA-MM'de, SARCLISA ile tedavi edilen 58 hastada (%38,2) infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonları yaşayan hastaların tümü 1. SARCLISA infüzyonu sırasında bu reaksiyonlardan yaşamıştır ayrıca 3 hasta (%2,0) 2. infüzyonunda, 2 hasta (%1,3) 4. infüzyonunda infüzyon reaksiyonları yaşamıştır. Hastaların %3,9'unda Derece 1, %31,6'sında Derece 2, %1,3'ünde Derece 3, %1,3'ünde Derece 4 infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir. Tüm infüzyon reaksiyonları geri dönüşümlüdür ve infüzyonların %98'inde aynı gün içinde çözülmüştür. Derece 3 veya 4 infüzyon reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları arasında dispne, hipertansiyon ve bronkospazm bulunmaktadır.

İnfüzyon reaksiyonları nedeniyle infüzyona ara verme insidansı %28,9'dur. İnfüzyona ara verilmesine kadar geçen medyan süre 55 dakikadır.

İsa-Pd grubunda hastaların %2,6'sında infüzyon reaksiyonu nedeniyle tedavilerin bırakıldığı bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar

ICARIA-MM'de, Derece 3 veya daha yüksek enfeksiyonların insidansı %42,8'dir. Pnömoni en yaygın olarak bildirilen şiddetli enfeksiyondur ve Derece 3; İsa-Pd grubundaki hastaların %21,7'sine karşı Pd grubundaki hastaların %16,1'inde, Derece 4 ise İsa-Pd grubundaki hastaların %3,3'üne karşı Pd grubundaki hastaların %2,7'sinde bildirilmiştir. İsa-Pd grubundaki hastaların %2,6'sına karşı Pd grubundaki hastaların %5,4'ünde enfeksiyon nedeniyle tedavilerin bırakıldığı bildirilmiştir. İsa-Pd grubundaki hastaların %3,3'ünde, Pd grubundaki hastaların %4,0'ünde fatal enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Nükseden ve dirençli multipl miyelom klinik çalışmalarında, herpes zoster vakaları bildirilmiştir. ICARIA-MM'de, herpes zoster insidansı İsa-Pd grubunda %4,6 iken, Pd grubunda %0,7'dir.

Hematoloji laboratuvar değerleri

Tablo 4: Pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde isatuximaba karşı pomalidomid ve deksametazon alan hastalarda hematoloji laboratuvar anomalileri (ICARIA-MM)

Laboratuvar parametresi	SARCLISA + Pomalidomid + deksametazon n(%) (N=152)			Pomalidomid + Deksametazon n (%) (N=147)		
	Tüm dereceler	Derece 3	Derece 4	Tüm dereceler	Derece 3	Derece 4
Anemi	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Nötropeni	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lenfopeni	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombositopeni	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Yüzde hesaplaması için kullanılan payda, ele alınan gözlem dönemi sırasında en az 1 laboratuvar testi değerlendirmesi yapılan hastaların sayısıdır.

İmmünojenisite

ICARIA-MM (N=564) dahil olmak üzere, multipl miyelomda (MM) isatuximabın tek ajan ve kombinasyon tedavileriyle kullanıldığı 6 klinik çalışmada, tedavide ortaya çıkan ADA'ların insidansı %2,3'tür. ADA'ların isatuximabın farmakokinetiği, güvenliliği veya etkililiği üzerinde bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

Klinik çalışmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda 20 mg/kg'a kadar intravenöz isatuximab dozları uygulanmıştır.

Yönetim

SARCLISA doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyon belirtileri veya semptomları açısından izlenmeli ve derhal tüm uygun önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolar ve antikor ilaç konjugatları/Cd38 inhibitörleri

ATC kodu: L01FC02

Etki mekanizması

İsatuximab, CD38 reseptörünün spesifik bir hücre dışı epitopuna bağlanan bir IgG1 türevi monoklonal antikordur. CD38, multipl miyelom hücreleri üzerinde yüksek düzeyde ekspres edilen bir transmembran glikoproteindir.

İn vitro ortamda isatuximab; antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC), antikor bağımlı hücrel fagositoz (ADCP) ve kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC) dahil olmak üzere IgG Fc-bağımlı mekanizmalar yoluyla etki göstermektedir. İsatuximab ayrıca Fc bağımsız bir mekanizma yoluyla apoptoz indüksiyonuyla da tümör hücrelerinin ölümünü tetikleyebilmektedir.

İn vitro ortamda, isatuximab kalsiyum mobilize edici bir ajan olan siklik ADP-ribozun (cADPR) sentezi ve hidrolizini katalize eden CD38'in enzimatik aktivitesini bloke etmektedir. İsatuximab multipl miyelom hücrelerinde hücre dışı nikotinamid adenin dinükleotidden (NAD) cADPR üretimini inhibisyona uğratmaktadır.

İn vitro ortamda, isatuximab CD38 pozitif hedef tümör hücrelerinin yokluğunda NK hücreleri aktive edebilmektedir.

In vivo ortamda, isatuximab monoterapisiyle tedavi edilen hastaların periferik kanında toplam CD16⁺ ve CD56⁺ NK hücreleri, CD19⁺ B hücreleri, CD4⁺ T hücreleri ve T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) mutlak sayımında bir düşüş gözlemlenmiştir.

Multipl miyelom hastalarında, SARCLISA monoterapisi T hücre reseptör repertuarında klonal genişleme indüklemiştir; bu da adaptif bir immün yanıtı olduğuna işaret etmektedir.

In vitro ortamda isatuximab ve pomalidomid kombinasyonu, tek başına isatuximabla karşılaştırıldığında efektör hücreler (ADCC) tarafından veya doğrudan tümör hücrelerini öldürerek CD38 eksprese eden multipl miyelom hücrelerinin hücre lizisini arttırmaktadır. Farelerde insan multipl miyelom ksenograft modeli kullanılan *in vivo* hayvan deneylerinde, isatuximab ve pomalidomid kombinasyonunun tek başına isatuximab veya pomalidomidle karşılaştırıldığında anti-tümör aktivitede artışla sonuçlandığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ICARIA-MM (EFC 14335)

SARCLISA'nın pomalidomid ve deksametazonla birlikte etkililiği ve güvenliliği, relaps ve refrakter multipl miyelom hastalarında yapılan çok merkezli, çok uluslu, randomize, açık etiketli, 2 kollu bir Faz 3 çalışması olan ICARIA-MM (EFC14335) çalışmasında incelenmiştir. Hastalar daha önce lenalidomid ve bir proteazom inhibitörü dahil olmak üzere en az iki tedavi görmüş ve önceki tedavi sırasında veya tedavinin sona ermesinden sonraki 60 gün içinde hastalık progresyonu göstermiştir. Primer refrakter hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 307 hasta 1:1 oranında pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde SARCLISA (isatuximab rejimi, 154 hasta) veya pomalidomid ve deksametazon (kontrol rejimi, 153 hasta) tedavisine randomize edilmiştir. Tedavi iki grupta da 28 günlük siklularda, hastalık ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar uygulanmıştır. SARCLISA 10 mg/kg, ilk siklusta haftada bir ve sonraki siklularda her iki haftada bir IV infüzyon olarak uygulanmıştır.

Pomalidomid 4 mg, her 28 günlük siklusun 1. gününden 21. gününe kadar günde bir kez oral yoldan alınmıştır. 28 günlük siklusun 1., 8., 15. ve 22. günlerinde deksametazon (oral/intravenöz) 40 mg (75 yaş ve üzerindeki hastalarda 20 mg) verilmiştir.

Genel olarak, başlangıçta demografik ve hastalık karakteristikleri iki tedavi grubu arasında benzerdir ve bazı minör dengesizlikler bulunmaktadır. Medyan hasta yaşı 67'dir (aralık 36-86) ve hastaların %19,9'u 75 yaş ve üzerindedir. ECOG PS isatuximab kolundaki hastaların %35,7'sinde ve kontrol kolundaki hastaların %45,1'inde 0; isatuximab kolundaki hastaların %53,9'u ve kontrol kolundaki hastaların %44,4'ünde 1; isatuximab kolundaki hastaların %10,4'ü ve kontrol kolundaki hastaların %10,5'inde 2'dir. İsatuximab kolundaki hastaların %10,4'üne karşı kontrol kolundaki hastaların %10,5'i çalışmaya KOAH veya astım öyküsüyle girmiştir ve isatuximab ve kontrol kolunda hastaların sırasıyla %38,6'sı ve %33,3'ü böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <60 mL/dk./1,73 m²) vardır. Çalışmanın başındaki Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evresi hastaların %37,5'inde I (isatuximab kolunda %41,6, kontrol kolunda %33,3), %35,5'inde II (isatuximab kolunda %34,4, kontrol kolunda %36,6) ve %25,1'inde III'dür (isatuximab kolunda %22,1, kontrol kolunda %28,1). Genel olarak, hastaların %19,5'inde (isatuximab kolunda %15,6, kontrol kolunda %23,5) çalışma başlangıcında yüksek riskli kromozomal anomaliler vardır: hastaların %12,1'inde (isatuximab kolunda %9,1, kontrol kolunda %15,0), %8,5'inde (isatuximab kolunda %7,8, kontrol kolunda %9,2) ve %1,6'sında (isatuximab kolunda %0,6, kontrol kolunda %2,6) sırasıyla del(17p), t(4;14) ve t(14;16) bulunmaktadır.

Geçmişteki medyan tedavi basamağı sayısı 3'tür (aralık 2-11). Tüm hastalar geçmişte bir proteazom inhibitörü almıştır, tüm hastalar geçmişte lenalidomid almıştır ve hastaların %56,4'ü geçmişte kök hücre nakli almıştır. Hastaların büyük bölümü (%92,5) lenalidomide, %75,9'u bir proteazom inhibitöründe, %72,6'sı hem bir immünomodülatöre ve bir proteazom inhibitörüne ve refrakterdir ve hastaların %59'u son tedavi basamağı olarak lenalidomide refrakterdir.

Medyan tedavi süresi İsa-Pd grubunda 41 haftaya kıyasla Pd grubunda 24 haftadır.

ICARIA-MM çalışmasındaki primer etkililik sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalımdır (PFS). PFS'deki iyileşme İsa-Pd ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %40,4 düşüş temsil etmektedir.

Etkililik sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır ve PFS ve Genel Sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2'de verilmiştir:

Tablo 5: Multipl miyelom tedavisinde pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde SARCLISA'ya karşı pomalidomid ve deksametazonun etkililiği (tedavi amaçlı analiz)

Bitiş noktası	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N = 154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
Progresyonsuz sağkalım^{a b}		
Medyan (ay) [%95 GA]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Tehlike oranı ^c [%95 GA]	0,596 [0,436-0,814]	
p değeri (tabakalaştırılmış log-sıra testi) ^c	0,0010	
Toplam Yanıt Oranı^d Yanıt verenler (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [%95 GA] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Olasılık oranı vs. kontrol [%95 tam GA]	2,795 [1,715-4,562]	
p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Katı Tam Yanıt (sCR) + Tam Yanıt (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Çok İyi Kısmi Yanıt (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Kısmi Yanıt (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR veya daha iyi n(%) [%95GA] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Tehlike oranı vs. kontrol [%95 tam GA]	5,026 [2,514-10,586]	
p değeri (tabakalaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Yanıt Süresi^{f *}		

Medyan ay [%95 GA] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]
---------------------------------	-------------------	------------------

^a PFS sonuçları, Bağımsız Yanıt Komitesi tarafından Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri kullanılarak M proteini için merkezi laboratuvar verileri ve merkezi radyolojik görüntüleme incelemesine göre belirlenmiştir.

^b Analizin veri sona erme tarihinden veya (varsa) daha ileri anti-miyelom tedavisinin başlama tarihinden önce hastalık progresyonu veya ölüm olmayan hastalar, daha ileri anti-miyelom tedavisinin başlatılmasından veya analizin veri sona erme tarihinden önce (ilk hangisi olursa) gerçekleştirilen ve hastalık progresyonu görülmeyen son geçerli hastalık değerlendirmesi tarihinden sonra sansürlenmiştir.

^c IRT'ye göre, yaş (<75'e karşı ≥75) ve geçmiş tedavi basamaklarının sayısına (2 veya 3'e karşı >3) göre gruplandırılmıştır.

^d sCR, CR, VGPR ve PR, IMWG yanıt kriterleri kullanılarak IRC tarafından değerlendirilmiştir.

^e Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

^f Yanıt süresi, ≥PR yanıtı ulaşan hastalar için belirlenmiştir (isatuximab kolunda 93 hasta, kontrol kolunda 54 hasta). Yanıt süresinin Kaplan-Meier tahminleri.

^g Kaplan-Meier tahminleri için GA, sağkalım fonksiyonunun log-log dönüşümüyle ve Brookmeyer ve Crowle yöntemleriyle hesaplanmıştır.

* Veri sona erme tarihi 11 Ekim 2018. Medyan izlem süresi = 11,60 ay. HR <1 isatuximab rejimi lehinedir.

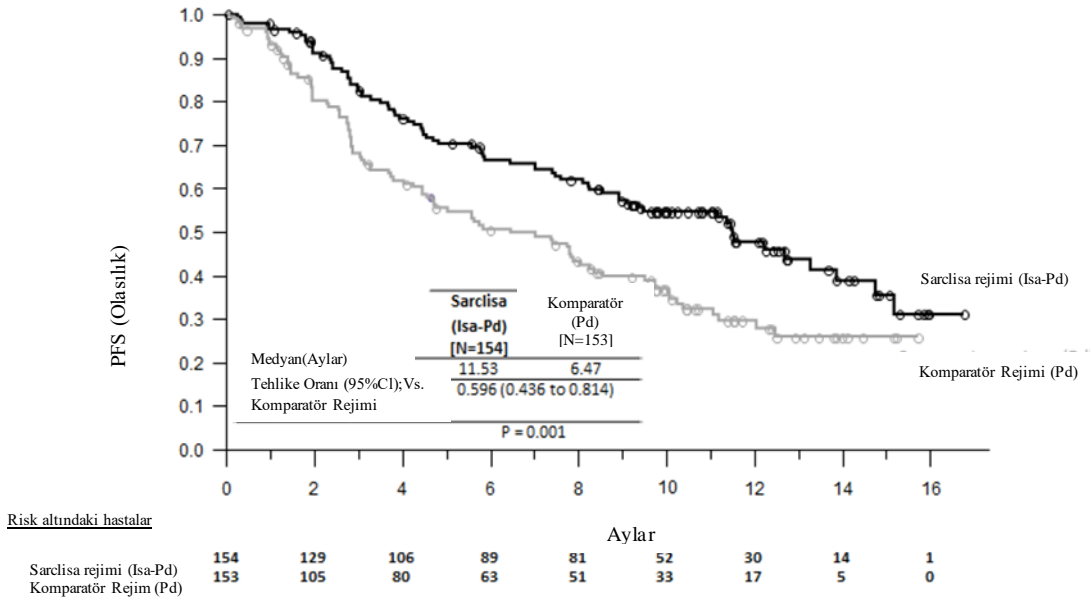
NR = Ulaşılmamıştır.

Yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastalarda (merkezi laboratuvar değerlendirmesi), medyan PFS İsa-Pd kolunda 7,49 (%95 GA: 2,628 ile NC), Pd grubunda 3,745'tir (%95 GA: 2,793 ile 7,885) (HR=0,655; %95 GA: 0,334 ile 1,283). 75 yaş ve üzerindeki hastalarda da İsa-Pd grubunda PFS iyileşmeleri görülmüştür (HR=0,479; %95 GA: 0,242 ile 0,946) ve geçmişte lenalidomid (HR=0,593; %95 GA: 0,431 ile 0,816) veya proteazom inhibitörü (HR=0,578; %95 GA: 0,405 ile 0,824) tedavisine refrakter hastalarda ve çalışma girişinden önce son basamakta lenalidomide refrakter (HR= 0,601; %95 GA: 0,436 ile 0,828) hastalarda çalışma girişindeki ISS evresi III (HR=0,635; %95 GA: 0,363 ile 1,110), başlangıç kreatinin klirensi <60 ml/dk./1,73 m² (HR=0,502; %95 GA: 0,297 ile 0,847), geçmişte >3 basamak tedavi (HR=0,590; %95 GA: 0,356 ile 0,977) vardır.

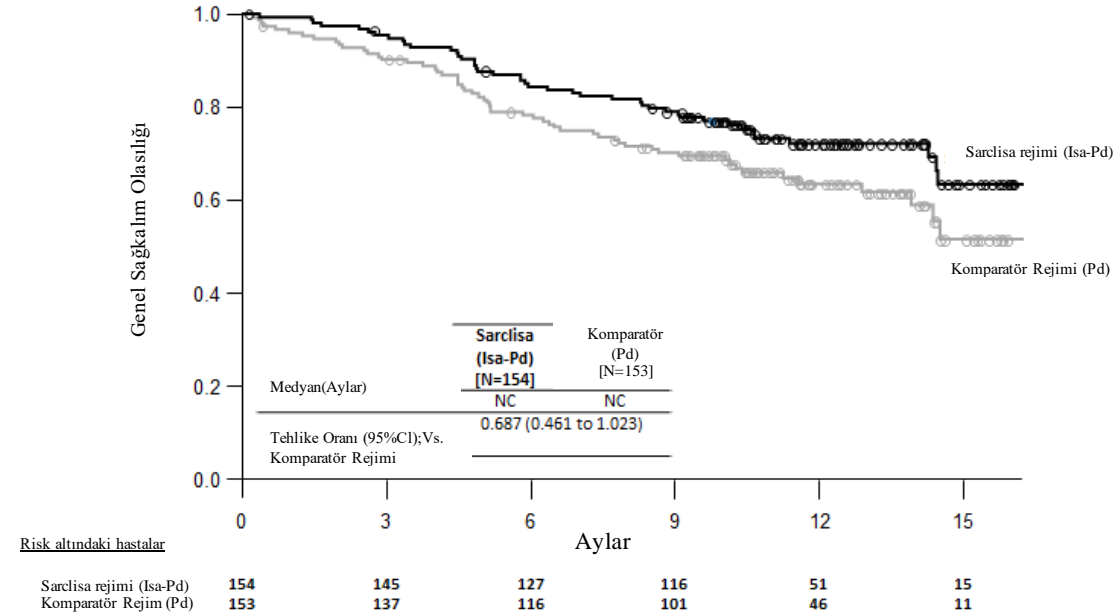
Daha önce daratumumabla tedavi edilen hastalarda (isatuximab kolunda 1 hasta, kontrol kolunda 0 hasta) İsa-Pd etkililiğiyle ilgili bir sonuca varmak için yeterli veri bulunmamaktadır.

Yanıt veren hastalarda ilk yanıtı kadar geçen medyan süre İsa-Pd grubunda 35 güne karşı Pd grubunda 58 gündür. Medyan izlem süresi İsa-Pd grubunda 11,56 ay ve Pd grubunda 11,73 aydır, medyan toplam sağkalıma iki tedavi grubunda da ulaşılmamıştır. Genel sağkalım için tehlike oranı 0,687'dir (%95 GA: 0,461-1,023, p değeri=0,0631).

Şekil 1: PFS için Kaplan-Meier Eğrileri - ITT Popülasyonu - ICARIA-MM (IRC değerlendirmesine göre)



Şekil 2: Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrileri - ITT Popülasyonu - ICARIA-MM



Veri sona erme tarihi = 11 Ekim 2018

ICARIA-MM (EFC14335) çalışmasında, isatuximab infüzyonu için ağırlığa dayalı bir hacim kullanılmıştır. Bölüm 4.2'de açıklanan sabit hacim infüzyonu, TCD14079 çalışmasının B Kısmında değerlendirilmiştir ve farmakokinetik simülasyonlar hasta ağırlığına göre hacim ve 250 mL sabit hacim uygulanan enjeksiyondan sonra farmakokinetikler arasında minimal fark olduğunu teyit etmiştir (bkz. Bölüm 5.2). TCD114079 çalışmasının B kısmında, ICARIA-MM çalışmasıyla karşılaştırıldığında etkililikte hiçbir yeni güvenlik sinyali veya etkililik farkı yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) hematopoetik ve lenfoid dokulardaki malignite neoplazmların tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda SARCLISA ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması gerekliliğini ertelemiştir. Pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İsatuximabın farmakokinetiği, tek ajan olarak veya pomalidomid ve deksametazonla kombinasyon halinde intravenöz isatuximab infüzyonuyla tedavi edilen 476 multipl miyelom hastasında, haftada bir kez, 2 haftada bir veya 8 hafta boyunca 2 haftada bir ve ardından 4 haftada bir veya 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir olmak üzere 1 ila 20 mg/kg doz aralığında değerlendirilmiştir.

İsatuximab maruziyeti (doz aralığında plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan EAA) her 2 haftada bir programı takiben 1 mg/kg'dan 20 mg/kg'a dozla orantılı bir şekilde daha hızla artmaktayken, 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir programı takiben 5 ve 20 mg/kg arasında doza orantılılığa sapma gözlemlenmemiştir. Bunun nedeni, 5 mg/kg'ın altındaki dozlarda doğrusal olmayan hedef aracılı klirensin toplam klirens yüksek katkısıdır ve bu katkı daha yüksek dozlarda ihmal edilebilir düzeye düşmektedir. 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir isatuximab 10 mg/kg uygulamasından sonra, kararlı duruma ulaşana kadar geçen medyan süre 8 haftadır ve 3,1 kat birikim olmaktadır. Kararlı durumdaki ortalama (%CV) öngörülen maksimum plazma konsantrasyonu C_{maks} ve EAA sırasıyla 351 mcg/mL (%36,0) ve 72.600 mcg.saat/mL'dir (%51,7). İsatuximab infüzyonu için ağırlık bazlı bir hacim uygulama yönteminden sabit hacim infüzyonu yöntemine yapılan değişiklik, t_{maks} 'ta değişiklikle sonuçlanmıştır ve bu değişiklik maruziyet farmakokinetikleri üzerinde sınırlı etki göstermiştir; medyan ağırlığa (76 kg) sahip bir hasta için simülasyonu yapılan kararlı durum C_{maks} (283 mcg/mL'ye 284 mcg/mL) ve 4 haftalık C_{dip} (119 mcg/mL'ye 119 mcg/mL) benzerdir. Diğer hasta ağırlığı grupları için, C_{maks} ve C_{dip} benzerdir.

İsatuximab ve pomalidomidin farmakokinetiği birlikte uygulamadan etkilenmemiştir.

Emilim:

SARCLISA intravenöz olarak uygulandığı için bu bölüm geçerli değildir.

Dağılım:

İsatuximabın tahmini toplam dağılım hacmi 8,75 L'dir.

Biyotransformasyon:

Büyük bir protein olan isatuximabın, doymayan proteolitik katabolizma prosesleriyle metabolize edilmesi beklenmektedir.

Eliminasyon:

İsatuximab iki paralel yolda elimine edilmektedir: düşük konsantrasyonlarda baskın olan lineer olmayan hedef aracılı yolak ve daha yüksek konsantrasyonlarda baskın olan spesifik olmayan lineer yolak. Terapötik plazma konsantrasyonları aralığında, lineer yolak baskındır ve zaman içinde %50 oranında azalarak 9,55 mL/h (0,229 L/gün) kararlı durum değerine düşmektedir. Bu değer 28 günlük bir terminal yarı ömürle ilişkilendirilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İsatuximab, CD38 reseptörlerine bağlandığı için hedef aracılı ilaç eğilimiyle birlikte doğrusal olmayan farmakokinetik sergilemektedir. İsatuximab EAA'sı 2 haftada bir, 1 mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığında (onaylanan önerilen dozun 0,1 ila 2 katı) doza orantılıdan daha fazla artmaktadır. İsatuximab EAA'sı 4 hafta boyunca haftada bir ve ardından 2 haftada bir 5 mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığında (onaylanan önerilen dozun 0,5 ila 2 katı) orantılı olarak artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

36 ila 85 yaşındaki 476 hastada yapılan popülasyon FK analizlerinde, <75 yaşındaki (n=406) ve ≥75 yaşındaki (n=70) hastalarda isatuximaba benzer maruziyet görülmüştür.

Cinsiyet:

207 kadın (%43,5) ve 269 erkek (%56,5) hastayla yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde cinsiyetin isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

İrk:

377 Beyaz (%79), 25 Asyalı (%5), 18 Siyah (%4) ve 33 diğer ırk (%7) hastayla yapılan popülasyon farmakokinetiği analizinde, ırkın isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı hiçbir etkisi görülmemiştir.

Ağırlık:

476 hastadan alınan verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetiği analizine istinaden, isatuximabın klirensi, artan vücut ağırlığı ile artarak vücut ağırlığına dayalı dozlamayı desteklemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda isatuximabla herhangi bir resmi çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki 476 hastadan 65'inde hafif karaciğer yetmezliği [toplam bilirubin normalin üst limitinin (ULN) 1 ila 1,5 katı veya aspartat amino transferaz (AST) > ULN] ve 1 hastada orta dereceli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin ULN'nin >1,5 ila 3 katı ve tüm AST) vardır. Hafif karaciğer yetmezliğinin isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Orta dereceli (toplam bilirubin ULN'nin >1,5 ila 3 katı ve tüm AST) ve şiddetli karaciğer yetmezliğinin (toplam bilirubin ULN'nin >3 katı ve tüm AST) isatuximab farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ancak, isatuximab bir monoklonal antikor olduğu için, hepatik enzim aracılı metabolizma yoluyla temizlenmesi beklenmemektedir ve bu yüzden, karaciğer işlevindeki farklılıkların isatuximabın eliminasyonunu etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda isatuximabla herhangi bir resmi çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizindeki 476 hasta arasında, hafif böbrek yetmezliği (60 mL/dk./1,73 m² ≤ tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) <90 mL/dk./1,73 m²) olan 192 hasta, orta dereceli böbrek yetmezliği olan 163 hasta (30 mL/dk./1,73 m² ≤ e-GFR < 60 mL/dk./1,73 m²) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 12 hasta (e-GFR <30 mL/dk./1,73 m²) bulunmaktadır. Analizler, normal böbrek işleviyle karşılaştırıldığında hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliğinin isatuximabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu göstermemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

İsatuximab 18 yaşından küçük hastalarda değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, tekrarlanan konvansiyonel doz toksisitesi çalışmalarına göre insanlarda özel bir tehlike ortaya koymamıştır ancak seçilen türler farmakolojik açıdan duyarlı değildir ve bu nedenle insanlardaki önemi bilinmemektedir. Genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Histidin hidroklorür monohidrat

Histidin

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış Flakon

36 ay

Seyreltildikten sonra

SARCLISA infüzyonunun kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, 2°C-8°C'de 48 saat ve ardından oda sıcaklığında 8 saat (infüzyon süresi dahil) boyunca kanıtlanmıştır. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediyse, normalde 2°C ila 8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

İnfüzyon torbasında saklamak için ışıktan koruma gerekmemektedir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C'de) saklayınız.

Dondurmayınız.

İşıktan korumak için orijinal kutusunda saklanmalıdır.

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ETFE (etilen ve tetrafloroetilenin kopolimeri) kaplı bromobütil tıpayla kapalı 6 mL tip I renksiz berrak cam flakonda 100 mg isatuximab içeren 5 mL konsantre. Flakonlar gri bir geçme kapağa sahip alüminyum bir contayla kapatılmıştır. Dolum hacmi (yani 5,4 mL) 5 mL çıkarılmasını temin etmek için belirlenmiştir. Ambalaj boyutu bir flakon.

Tüm ambalaj boyutları piyasada olmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İntravenöz uygulamanın hazırlanması

İnfüzyon çözeltisi aseptik koşullarda hazırlanmalıdır.

- SARCLISA konsantresinin dozu (mg), hastanın ağırlığına göre hesaplanmalıdır (dozu uygun şekilde ayarlamak için her döngüden önce ölçüm yapılır, bkz. Bölüm 4.2). Hasta için gereken dozu elde etmek için birden fazla flakon gerekebilir.
- SARCLISA konsantresi flakonları, partikül içermediğinden ve renk bozukluğu olmadığından emin olmak için seyreltmeden önce görsel olarak incelenmelidir.
- Flakonları çalkalamayınız.
- SARCLISA konsantresinin gereken hacmine eşit seyreltici hacmi 250 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya glikoz %5 çözelti seyreltme torbasından alınmalıdır.
- SARCLISA konsantresinin uygun hacmi SARCLISA flakonundan çekilmeli ve 250 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya glikoz %5 çözeltide seyreltilmelidir.
- İnfüzyon torbası poliolefin (PO), polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinil klorür (PVC) ve di (2-etilheksil) ftalat (DEHP) veya etil vinil asetat (EVA) yapılmış olmalıdır.
- Seyreltilen çözeltiyi torbayı tersine çevirerek nazikçe homojenize ediniz. Çalkalamayınız.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltisi, intravenöz tüplü infüzyon seti (PE, DEHP varlığında veya yokluğunda PVC, polibutadiyen (PBD) veya poliüretan (PU)) ve 0,22 mikron düz eksenli filtre (polietersülfon (PES), polisülfon veya naylon) kullanılarak intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.
- İnfüzyon çözeltisi infüzyon oranına bağlı olan bir süre boyunca uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).
- Hazırlanan infüzyon torbasının standart yapay ışıklı bir ortamda ışıktan korunması gerekmemektedir.
- SARCLISA'yı başka ajanlarla birlikte aynı intravenöz yoldan eşzamanlı olarak uygulamayınız.

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
193 Apt. No:193/11
Şişli-İstanbul
Tel: (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2022/507

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ