



יוני 2024

SARCLISA

CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION

חומר פעיל: ISATUXIMAB 20 MG / 1 ML

התוויות התכשיר:

- in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma (MM) who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor (PI).
- in combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.

חברת סאנופי מבקשת להודיע על עדכון העלונים לצרכן ולרופא.

בעלון לרופא - העדכונים העיקריים הינם בנושא התוויות התכשיר ומשטר המינון וכן עדכוני בטיחות:

4.1 Therapeutic indications

SARCLISA is indicated:

- in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.
- in combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

#####

Premedication

Premedication should be used prior to SARCLISA infusion with the following medicinal products to reduce the risk and severity of infusion reactions:

- Dexamethasone 40 mg oral or intravenous (or 20 mg oral or intravenous for patients ≥ 75 years of age) when administered in combination with isatuximab and pomalidomide,



Dexamethasone 20 mg (intravenous on the days of isatuximab and/or carfilzomib infusions, and oral on the other days): when administered in combination with isatuximab and carfilzomib.

- Acetaminophen 650 mg to 1000 mg oral (or equivalent).
- Diphenhydramine 25 mg to 50 mg intravenous or oral (or equivalent [e.g., cetirizine, promethazine, dexchlorpheniramine]). The intravenous route is preferred for at least the first 4 infusions.

The above recommended dose of dexamethasone (oral or intravenous) corresponds to the total dose to be administered only once before the infusion, as part of the premedication and the backbone treatment, before isatuximab and pomalidomide and before isatuximab and carfilzomib administration.

#####

Prevention of infection

Antibacterial and antiviral prophylaxis (such as herpes zoster prophylaxis) can be considered during treatment (see section 4.4).

Posology

The recommended dose of SARCLISA is 10 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion in combination with pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd) , or in combination with carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd), according to the schedule in Table 1:

Table 1: SARCLISA dosing schedule in combination with pomalidomide and dexamethasone or in combination with carfilzomib and dexamethasone

Cycles	Dosing schedule
Cycle 1	Days 1, 8, 15 and 22 (weekly)
Cycle 2 and beyond	Days 1, 15 (every 2 weeks)

Each treatment cycle consists of a 28-day period. Treatment is repeated until disease progression or unacceptable toxicity.

#####

Infusion rates



Following dilution, the SARCLISA infusion should be administered intravenously at the infusion rate presented in Table 2 below (see section 5.1). Incremental escalation of the infusion rate should be considered only in the absence of infusion reactions (see section 4.8).

Table 2: Infusion rates of SARCLISA administration

	Dilution volume	Initial rate	Absence of infusion reaction	Rate increment	Maximum rate
First infusion	250 mL	25 mL/ hour	For 60 minutes	25 mL/hour every 30 minutes	150 mL/ hour
Second infusion	250 mL	50 mL/ hour	For 30 minutes	50 mL/ hour for 30 minutes then increase by 100mL/ hour	200 mL/ hour
Subsequent infusions	250 mL	200 mL/ hour	—	—	200 mL/ hour

Administration adjustments should be made if patients experience infusion reactions (see section 4.4)

- In patients **necessitating an intervention** (Grade 2, moderate infusion reactions), a temporary interruption in the infusion should be considered and additional symptomatic medicinal products can be administered. After **symptom** improvement to grade ≤ 1 (mild), SARCLISA infusion may be resumed at half of the initial infusion rate under close monitoring and supportive care, as needed. If symptoms do not recur after 30 minutes, the infusion rate may be increased to the initial rate, and then increased incrementally, as shown in Table 2.

If symptoms do not resolve rapidly or do not improve to Grade ≤ 1 after interruption of SARCLISA infusion, **persist or worsen despite** appropriate medicinal products, or hospitalization or are life-threatening, treatment with SARCLISA should be permanently discontinued and additional supportive

4.4 Special warnings and precautions for use

#####

Infusion reactions



Infusion reactions, mostly mild or moderate, have been observed in 38.2% of patients treated with SARCLISA in ICARIA-MM, and in 45.8% of patients treated with Isa-Kd in IKEMA (see section 4.8). In ICARIA-MM, all infusion reactions started during the first SARCLISA infusion and resolved on the same day in 98% of the infusions. The most common symptoms of an infusion reaction included dyspnoea, cough, chills and nausea. The most common severe signs and symptoms included hypertension, dyspnoea, and bronchospasm. In IKEMA, the infusion reactions occurred on the infusion day in 99.2% of episodes. In patients treated with Isa-Kd, 94.4% of those experiencing an IR experienced it during the first cycle of treatment. All infusion reactions resolved. The most common symptoms of an infusion reaction included cough, dyspnoea, nasal congestion, vomiting and nausea. The most common severe signs and symptoms included hypertension and dyspnoea (see section 4.8). However, serious infusion reactions including severe anaphylactic reactions have also been observed after SARCLISA administration.

To decrease the risk and severity of infusion reactions, patients should be pre-medicated prior to SARCLISA infusion with acetaminophen, diphenhydramine or equivalent; dexamethasone is to be used as both premedication and anti-myeloma treatment (see section 4.2). Vital signs should be frequently monitored during the entire SARCLISA infusion. When required, interrupt SARCLISA infusion and provide appropriate medical and supportive measures (see section 4.2). In case symptoms do not improve to grade ≤ 1 after interruption of SARCLISA infusion, persist or worsen despite appropriate medicinal products, require hospitalization or are life-threatening, permanently discontinue SARCLISA and institute appropriate management.

Neutropenia

In patients treated with Isa-Pd, neutropenia occurred as a laboratory abnormality in 96.1% of patients and as an adverse reaction (1) in 46.7% of patients, with Grade 3-4 neutropenia reported as a laboratory abnormality in 84.9% of patients and as an adverse reaction in 45.4% of patients. Neutropenic complications have been observed in 30.3% of patients, including 11.8% of febrile neutropenia and 25.0% of neutropenic infections. In patients treated with Isa-Kd, neutropenia occurred as a laboratory abnormality in 54.8% of patients and as an adverse reaction (1) in 4.5% of patients, with Grade 3-4 neutropenia reported as a laboratory abnormality in 19.2% of patients (with 17.5% Grade 3 and 1.7% Grade 4) and as an adverse reaction in 4.0% of patients. Neutropenic complications have been observed in 2.8% of patients, including 1.1% of febrile neutropenia and 1.7% of neutropenic infections (see section 4.8). Complete blood cell counts should be monitored periodically during treatment. Patients with



neutropenia should be monitored for signs of infection. No dose reductions of SARCLISA are recommended. SARCLISA dose delays and the use of colony-stimulating factors (e.g. G-CSF) should be considered to mitigate the risk of neutropenia (see section 4.2).

(1) Haematology laboratory values were recorded as adverse reactions only if they led to treatment discontinuation and/or dose modification and/or fulfilled a serious criterion.

Infection

A higher incidence of infections including grade ≥ 3 infections, mainly pneumonia, upper respiratory tract infection and bronchitis, occurred with SARCLISA (see section 4.8). Patients receiving SARCLISA should be closely monitored for signs of infection and appropriate standard therapy instituted.

Antibacterial and antiviral prophylaxis (such as herpes zoster prophylaxis) can be considered during treatment (see sections 4.2 and 4.8).

Second primary malignancies

In ICARIA-MM, second primary malignancies (SPMs) were reported at a median follow-up time of 52.44 months in 10 patients (6.6%) treated with Isa-Pd and in 3 patients (2%) treated with Pd. SPM were skin cancer in 6 patients treated with Isa-Pd and in 3 patients treated with Pd, solid tumours other than skin cancer in 3 patients treated with Isa-Pd (one patient also had a skin cancer), and haematological malignancy (myelodysplastic syndrome) in 1 patient treated with Isa-Pd (see section 4.8). Patients continued treatment after resection of the new malignancy, except two patients treated with Isa-Pd. One patient developed metastatic melanoma and the other developed myelodysplastic syndrome. The overall benefit of Isa-Pd remains favourable (see section 5.1). In ongoing IKEMA study, at a median follow-up time of 20.73 months, SPMs were reported in 13 patients (7.3%) treated with Isa-Kd and in 6 patients (4.9%) treated with Kd. SPMs were skin cancers in 9 patients (5.1%) treated with Isa-Kd and in 3 patients (2.5%) treated with Kd, and were solid tumours other than skin cancer in 5 patients (2.8%) treated with Isa-Kd and in 4 patients (3.3%) treated with Kd. One patient (0.6%) in the Isa-Kd group and one patient (0.8%) in the Kd group had both skin cancer and solid tumours other than skin



cancer (see section 4.8). Patients with skin cancer continued treatment after resection of the skin cancer. Solid tumours other than skin cancer were diagnosed within 3 months after treatment initiation in 3 patients (1.7%) treated with Isa-Kd and in 2 patients (1.6%) treated with Kd. The overall incidence of SPMs in all the SARCLISA-exposed patients is 4.1%. Physicians should carefully evaluate patients before and during treatment as per IMWG guidelines for occurrence of SPM and initiate treatment as indicated.

Tumour lysis syndrome

Cases of tumour lysis syndrome (TLS) have been reported in patients who received isatuximab. Patients should be monitored closely and appropriate precautions taken.

#####

Interference with determination of complete response

Isatuximab is an IgG kappa monoclonal antibody that could be detected on both serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for the clinical monitoring of endogenous M-protein (see section 4.5). This interference can impact the accuracy of the determination of complete response in some patients with IgG kappa myeloma protein. Twenty-two patients in the Isa-Pd arm who met Very Good Partial Response (VGPR) criteria with only residual immunofixation-positivity were tested for interference. Serum samples from these patients were tested by mass spectrometry to separate isatuximab signal from the myeloma M-protein signal. In the Isa-Kd arm, out of the 27 patients identified with potential interference and tested by mass spectrometry at the sensitivity level of the immunofixation test (25 mg/dL), 15 non-Complete Response (non-CR) patients as per Independent Response Committee (IRC) showed no detectable residual myeloma M-protein. Among these 15 patients, 11 patients had plasma cell <5% in bone marrow. This indicates that 11 additional patients out of the 179 Isa-Kd patients (6.1%) could have CR as best response leading to a potential CR rate of 45.8% (see section 4.5).

#####

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Isatuximab has no impact on the pharmacokinetics of pomalidomide or carfilzomib, or vice versa.



#####

Interference with Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Tests

Isatuximab may be detected on serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for monitoring disease monoclonal immunoglobulins (M-protein), and could interfere with accurate response classification based on International Myeloma Working Group (IMWG) criteria (see section 4.4). In patients with persistent very good partial response, where isatuximab interference is suspected, consider using a validated isatuximab-specific IFE assay to distinguish isatuximab from any remaining endogenous M protein in the patient's serum, to facilitate determination of a complete response.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In ICARIA-MM, the most frequent adverse reactions (>20%) are neutropenia (46.7%), infusion reactions (38.2%), pneumonia (30.9%), upper respiratory tract infection (28.3%), diarrhoea (25.7%) and bronchitis (23.7%). Serious adverse reactions occurred in 61.8% of patients receiving Isa-Pd. The most frequent serious adverse reactions are pneumonia (25.7%) and febrile neutropenia (6.6%). Permanent discontinuation of treatment because of adverse reactions was reported in 7.2% of patients treated with Isa-Pd. Adverse reactions with a fatal outcome during treatment were reported in 7.9% of patients treated with Isa-Pd (those occurring in more than 1% of patients were pneumonia occurring in 1.3% of patients and other infections occurring in 2.0% of patients).

In IKEMA, the most frequent adverse reactions ($\geq 20\%$) are infusion reactions (45.8%), hypertension (36.7%), diarrhoea (36.2%), upper respiratory tract infection (36.2%), pneumonia (28.8%), fatigue (28.2%), dyspnoea (27.7%), insomnia (23.7%), bronchitis (22.6%), and back pain (22.0%). Serious adverse reactions occurred in 59.3% of patients receiving Isa-Kd. The most frequent serious adverse reaction is pneumonia (21.5%). Permanent discontinuation of treatment because of adverse reactions was reported in 8.5% of patients treated with Isa-Kd. Adverse reactions with a fatal outcome during treatment were reported in 3.4% of patients treated with Isa-Kd (those occurring in more than 1% of patients were pneumonia and cardiac failure both occurring in 1.1% of patients).

בבקשה ראו עדכונים נוספים בהמשך סעיף תופעות הלוואי, שבעלון המצורף וכן בסעיפים הבאים:



5.1 Pharmacodynamic properties

5.2 Pharmacokinetic properties

6.6 Special precautions for disposal and other handling

בעלון לצרכן – העדכונים העיקריים הינם:

1. למה מיועדת התרופה?

סרקליסה משמשת:

בשילוב עם פומלידומיד ודקסמתזון, לטיפול במטופלים מבוגרים עם מיאלומה נפוצה שקיבלו לפחות שני טיפולים קודמים כולל לנלידומיד ומעכב פרוטאזום. -בשילוב עם קרפילזומיב ודקסמתזון, לטיפול במיאולומה נפוצה במטופלים מבוגרים שעברו לפחות טיפול אחד קודם.

2. לפני השימוש בתרופה

#####

חום ומספר נמוך של תאי דם לבנים

דווח לרופא או לאחות מיד אם אתה מפתח חום, מכיוון שהוא עשוי להיות סימן לזיהום. סרקליסה יכולה להוריד את מספר תאי הדם הלבנים - החשובים למלחמה בזיהומים. ראה פרק "בדיקות ומעקב".

הרופא או האחות יבדקו את ספירות דם שלך במהלך הטיפול בסרקליסה. הרופא עשוי לרשום לך תרופה אנטיביוטית או אנטייראלית (למשל, לשלבקת חוגרת (הרפס זוסטר)) כדי לסייע למניעת זיהום או תרופה שתעזור להעלאת ספירות תאי הדם הלבנים שלך במהלך הטיפול עם סרקליסה.

בעיות בלב

שוחח עם הרופא או האחות לפני הטיפול בסרקליסה בשילוב עם קרפילזומיב ודקסמתזון, אם יש לך בעיות בלב, או אם אי פעם נטלת תרופה המיועדת ללב. דווח לרופא או לאחות מיד אם אתה חווה קושי בנשימה, שיעול או נפיחות ברגלים.

סיכון למקרי סרטן חדשים

מקרי סרטן חדשים הופיעו אצל מטופלים בסרקליסה שניתנה בשילוב עם פומלידומיד ודקסמתזון או עם קרפילזומיב ודקסמתזון. הצוות הרפואי יעקוב אחר הופעת מקרי סרטן חדשים במהלך הטיפול.

תסמונת פירוק הגידול

פירוק מהיר של תאי סרטן עלול להתרחש. התסמינים עשויים לכלול פעימות לב בלתי סדירות, פרכוסים, בלבול, עוויתות שרירים, או ירידה בתפוקת השתן. דווח לרופא מיד אם אתה חווה תסמינים כאלו.

#####



אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

ספר לרופא או לאחות שלך לפני תחילת הטיפול בסרקליסה אם אי פעם נטלת תרופה המיועדת ללב.

סרקליסה משמשת יחד עם **שני שילובים נוספים של** תרופות בעת טיפול במיאלומה נפוצה:

- פומלידומיד ודקסמתזון או
- קרפילזומיב ודקסמתזון

למידע על תרופות אלה, עיין בעלונים שלהם.

#####

נהיגה ושימוש במכונות

לא סביר שסרקליסה תשפיע על היכולת שלך לנהוג או להפעיל מכונות. עם זאת, סרקליסה משמשת יחד עם תרופות אחרות העלולות להשפיע על יכולתך לנהוג או להשתמש במכונות, אנא עיין בעלונים של שאר התרופות שאתה לוקח עם סרקליסה.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

#####

באיזו תדירות נותנים סרקליסה?

סרקליסה ניתנת במחזורי טיפול של 28 ימים (4 שבועות).

היא ניתנת עם שתי תרופות אחרות, פומלידומיד ודקסמתזון או קרפילזומיב ודקסמתזון

- במחזור 1: סרקליסה ניתנת פעם בשבוע בימים 1, 8, 15 ו-22

- במחזור 2 ואילך: סרקליסה ניתנת אחת לשבועיים - בימים 1 ו-15

הרופא שלך ימשיך לטפל בך בסרקליסה כל עוד אתה מפיק ממנה תועלת ותופעות הלוואי סבירות.

#####

4. תופעות לוואי

#####

תגובות לעירוי - שכיח מאוד (עלולות להופיע אצל יותר מ-1 מכל 10 אנשים):

ספר לרופא או לאחות מיד אם אתה מרגיש לא טוב במהלך העירוי או לאחר העירוי של סרקליסה.

פ

הסימנים החמורים הנפוצים ביותר לתגובה לעירוי כוללים:

- לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם)
- תחושת קוצר נשימה
- תגובה אלרגית חמורה (תגובה אנפילקטית, שמשפיעה על עד 1 מתוך 100 אנשים) עם קשיי נשימה והתנפחות של הפנים, הפה, הגרון, השפתיים או הלשון.

הסימנים הנפוצים ביותר לתגובה לעירוי כוללים:

- תחושת קוצר נשימה



- שיעול
- צמרמורת
- בחילה

ייתכן שתחוווה גם תופעות לוואי אחרות במהלך העירוי. הרופא או האחות עשויים להחליט לעצור באופן זמני, להאט או להפסיק לחלוטין את עירוי הסרקליסה. הם עשויים גם לתת לך תרופות נוספות לטיפול בתסמינים וכדי למנוע סיבוכים.

ספר לרופא או לאחות מיד אם אתה חש שלא בטוב במהלך או לאחר עירוי הסרקליסה.

תופעות לוואי אחרות

פנה לרופא, רוקח או אחות, אם אתה חווה את אחת מתופעות הלוואי הבאות:

תופעות לוואי שכיחות מאד (יכולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 אנשים):

- מספר נמוך של כדוריות דם אדומות (אנמיה)
- מספר נמוך של תאי דם לבנים מסוימים (נויטרופילים או לימפוציטים) החשובים במלחמה בזיהום
- מספר נמוך של טסיות דם (טרומבוציטופניה) - אמור לרופא או לאחות אם יש לך חבורות יוצאות דופן או דימום.
- זיהום בריאות (דלקת ריאות)
- זיהום בדרכי הנשימה (כגון אף, סינוסים או גרון)
- שלשול
- ברונכיטיס
- תחושת קוצר נשימה
- בחילה
- חום עם ירידה משמעותית בתאי דם לבנים מסוימים (חום נויטרופני) (ראה סעיף 2 לפרטים נוספים)
- הקאות
- לחץ דם גבוה
- שיעול
- עייפות

תופעות לוואי שכיחות (יכולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים):

- בעיות בלב, שיכולות להתבטא בקושי בנשימה, שיעול או נפיחות ברגלים כאשר סרקליסה ניתנת בשילוב עם קרפילזומיב ודקסמתזון
- ירידה בתיאבון
- ירידה במשקל
- פעימות לב בלתי סדירות (פרפור פרוזדורים)
- שלבket חוגרת
-

בנוסף נערך עדכון בסעיף הוראות ההכנה המיועד לצוות הרפואי, בהתאם לזה שמופיע בעלון לרופא.



העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום - סאנופי ישראל בע"מ, Greenwork Park, מתחם העסקים בקיבוץ יקום, בניין E (קומה 1), 6097600, יקום או בטלפון: 09-8633081.

להלן הקישור לאתר משרד הבריאות: <https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

בברכה,
חברת סאנופי ישראל בע"מ