

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține isatuximab 20 mg.

Fiecare flacon conține isatuximab 100 mg în 5 ml soluție concentrată (100 mg/5ml).

Fiecare flacon conține isatuximab 500 mg în 25 ml soluție concentrată (500 mg/25ml).

SARCLISA este un anticorp monoclonal (ACm) de tip imunoglobulină G1 (IgG1) produs pe o linie de celule de mamifer (celule ovariene de hamster chinezesc, OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție incoloră până la slab gălbuie, în esență fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SARCLISA este indicat, în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP) și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.

4.2 Doze și mod de administrare

SARCLISA trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, într-un mediu clinic în care sunt disponibile echipamente de resuscitare/reanimare.

Premedicație

Înainte de administrarea SARCLISA în perfuzie trebuie utilizată premedicație cu următoarele medicamente, în scopul de a reduce riscul și severitatea reacțiilor adverse la administrarea perfuziei:

- Dexametazonă 40 mg administrat oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani).
- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent).
- Antagoniști ai receptorilor H_2 (ranitidină 50 mg administrat intravenos sau echivalent [de exemplu cimetidină]) sau inhibitori ai pompei de protoni administrați oral (de exemplu omeprazol, esomeprazol).
- Difenhidramină 25 mg până la 50 mg administrat intravenos sau oral (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]). Calea intravenoasă este preferată cel puțin în cazul primelor patru perfuzii.

Doza de dexametazonă recomandată mai sus (administrată oral sau intravenos) corespunde dozei totale care trebuie administrată doar o singură dată înainte de perfuzie, ca parte a premedicației și a tratamentului de bază, înainte de administrarea isatuximab și a pomalidomidei.

Premedicația recomandată trebuie administrată cu 15-60 de minute înainte de inițierea perfuziei cu SARCLISA. Este posibil ca pacienții care nu prezintă o reacție asociată cu administrarea perfuziei la primele 4 administrări de SARCLISA să necesite o abordare diferită a premedicației ulterioare.

Managementul neutropeniei

În scopul de a diminua riscul de neutropenie, trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (de exemplu G-CSF). În caz de neutropenie de gradul 4, administrarea SARCLISA trebuie temporizată până la momentul în care numărul de neutrofile crește la valori de minim $1,0 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată de SARCLISA este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (regim cu isatuximab), potrivit schemei de administrare din tabelul 1:

Tabelul 1 – Schema de administrare pentru SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă

Cicluri de tratament	Schemă de administrare
Ciclul 1	Zilele 1, 8, 15 și 22 (săptămânal)
Ciclul 2 și ulterior	Zilele 1, 15 (la interval de 2 săptămâni)

Fiecare ciclu de tratament se desfășoară pe parcursul unei perioade de 28 zile. Tratamentul se repetă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Pentru alte medicamente care sunt administrate în asociere cu SARCLISA, vă rugăm să citiți versiunea actualizată a Rezumatului caracteristicilor produsului.

Schema de administrare trebuie respectată cu strictețe. Dacă o doză planificată de SARCLISA este omisă, se administrează doza cât mai curând posibil și se ajustează schema de tratament în consecință, menținând intervalul dintre doze.

Ajustarea dozei

Nu se recomandă scăderea dozei de SARCLISA.

Dacă pacientul prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, este necesară ajustarea administrării (vezi „Mod de administrare” mai jos).

În cazul administrării altor medicamente în asociere cu SARCLISA, trebuie avute în vedere versiunile actualizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Din perspectiva analizei farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale și a siguranței clinice, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Datele disponibile la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate (vezi pct. 5.2), însă nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării SARCLISA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

SARCLISA se administrează intravenos. Pentru instrucțiuni privind diluția acestui medicament înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Vitezele de administrare a perfuziei

După diluție, perfuzia cu SARCLISA trebuie administrată intravenos, cu o viteză de administrare a perfuziei prezentată în tabelul 2 de mai jos (vezi pct. 5.1). Creșterea progresivă a vitezei de administrare a perfuziei trebuie avută în vedere numai în absența reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8).

Tabelul 2 – Vitezele de administrare a SARCLISA în perfuzie

	Volum de diluție	Viteză inițială	Absența reacției asociate cu administrarea perfuziei	Creștere progresivă a vitezei de administrare a perfuziei	Viteză maximă
Prima perfuzie	250 ml	25 ml/oră	Timp de 60 de minute	25 ml/oră la interval de 30 minute	150 ml/oră
A doua perfuzie	250 ml	50 ml/oră	Timp de 30 de minute	50 ml/oră timp de 30 minute, apoi creștere cu 100 ml/oră la interval de 30 minute	200 ml/oră
Perfuzii ulterioare	250 ml	200 ml/oră	—	—	200 ml/oră

Dacă pacienții prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, sunt necesare ajustări ale modului de administrare (vezi pct. 4.4)

- La pacienții care prezintă reacții de gradul 2 (moderate) asociate cu administrarea perfuziei, trebuie avută în vedere o întrerupere temporară a perfuziei și administrarea unui tratament simptomatic suplimentar. După ameliorarea reacției adverse până la gradul ≤ 1 (ușor), perfuzia cu SARCLISA poate fi reluată în condițiile unei viteze de administrare redusă la jumătate din viteza inițială, sub monitorizare atentă și tratament de susținere, după caz. Dacă simptomele nu reapar după 30 de minute, viteza de perfuzie poate fi mărită până la viteza inițială și apoi majorată progresiv, după cum se arată în tabelul 2.
- Dacă simptomele nu se remit rapid sau nu se ameliorează până la gradul ≤ 1 după întreruperea perfuziei cu SARCLISA, reapar după ameliorarea inițială cu medicamente adecvate sau necesită spitalizare ori prezintă risc vital (gradul ≥ 3), tratamentul cu SARCLISA trebuie întrerupt definitiv și trebuie instituit tratamentul de susținere suplimentar, după caz.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții la administrarea perfuziei

Reacțiile asociate cu administrarea perfuziei, majoritatea ușoare sau moderate, au fost observate la 38,2% dintre pacienții tratați cu SARCLISA (vezi pct. 4.8). Toate reacțiile asociate cu administrarea perfuziei au debutat la prima perfuzie cu SARCLISA și s-au remis în aceeași zi, în cazul a 98% din perfuziile administrate. Cele mai frecvente simptome ale unei reacții asociate cu administrarea perfuziei au inclus dispnee, tuse, frisoane și greață. Cele mai frecvente semne și simptome severe au inclus hipertensiune arterială și dispnee (vezi pct. 4.8).

Pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei, pacienților trebuie să li se administreze, înainte de perfuzia cu SARCLISA, pre-medicație cu paracetamol, antagoniști ai receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni, difenhidramină sau echivalent; dexametazona trebuie utilizată atât ca pre-medicație, cât și ca tratament împotriva mielomului multiplu (vezi pct. 4.2). Semnele vitale trebuie monitorizate frecvent pe tot parcursul perfuziei cu SARCLISA. Atunci când este necesar, perfuzia cu SARCLISA trebuie întreruptă și trebuie asigurate măsuri medicale și de susținere adecvate (vezi pct. 4.2). Dacă ulterior întreruperii perfuziei cu SARCLISA simptomele nu se ameliorează, reapar după ameliorarea inițială cu medicamente adecvate, necesită spitalizare sau prezintă risc vital, administrarea SARCLISA se întrerupe definitiv și se instituie o abordare terapeutică adecvată.

Neutropenie

La pacienții tratați cu SARCLISA au fost observate cazuri de neutropenie de gradul 3-4, raportate ca anomalii ale rezultatelor testelor de laborator (84,9%), precum și complicații asociate cu neutropenia (30,3%) (vezi pct. 4.8). Hemograma completă trebuie monitorizată periodic pe parcursul tratamentului. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru apariția semnelor de infecție. Nu este recomandată scăderea dozei de SARCLISA. Pentru a diminua riscul de neutropenie, s-ar putea să fie necesare temporizarea administrării dozei de SARCLISA și utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (de exemplu G-CSF) (vezi pct. 4.2).

Infecții

În cazul administrării SARCLISA a fost observată o incidență mai mare a infecțiilor, inclusiv a infecțiilor de gradul ≥ 3 , în principal pneumonie, infecții ale tractului respirator superior și bronșită (vezi pct. 4.8). Pacienții cărora li se administrează SARCLISA trebuie monitorizați strict pentru apariția semnelor de infecție și trebuie să li se instituie tratamentul standard corespunzător. Pe parcursul tratamentului trebuie avută în vedere profilaxia cu antibiotice, antifungice și antivirale.

A doua neoplazie malignă primară

În studiul ICARIA-MM, a doua neoplazie malignă primară (DNMP) a fost raportată la 6 pacienți (3,9%) tratați cu SARCLISA și la 1 pacient (0,7%) tratat cu pomalidomidă și dexametazonă și a inclus carcinom cutanat cu celule scuamoase/epidermoid la 4 pacienți tratați cu SARCLISA și la 1 pacient tratat cu pomalidomidă și dexametazonă (vezi pct. 4.8). Pacienții au continuat tratamentul după rezecția carcinomului cutanat cu celule scuamoase/epidermoid. Incidența generală a DNMP la toți pacienții expuși la SARCLISA este 3%. Medicii trebuie să evalueze cu atenție pacienții înainte de tratament și pe parcursul tratamentului, în conformitate cu ghidul Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom Multiplu (International Myeloma Working Group, IMWG) pentru apariția DNMP și să inițieze tratamentul, după cum este indicat.

Interferență cu testele serologice (testul indirect la antiglobulină)

Isatuximab se fixează de glicoproteina CD38 pe suprafața eritrocitelor și poate determina un rezultat fals pozitiv la testul antiglobulinic indirect (test Coombs indirect). Pentru a evita complicațiile posibile în cazul transfuziei de eritrocite, pacienților tratați cu SARCLISA trebuie să li se efectueze teste de determinare a grupului sanguin și teste de screening înainte de administrarea primei perfuzii. Înainte de

inițierea tratamentului cu SARCLISA poate fi avută în vedere fenotiparea, în conformitate cu practica locală. Dacă tratamentul cu SARCLISA a fost deja inițiat, centrul de transfuzii trebuie să fie informat. Pacienții trebuie monitorizați din perspectiva riscului teoretic de hemoliză. Dacă este necesară o transfuzie de urgență, pot fi administrate eritrocite incompatibile ABO/compatibile RhD, în conformitate cu practica locală a centrului de transfuzii (vezi pct. 4.5). În prezent nu există informații disponibile cu privire la durata intervalului de timp în care persistă interferența cu testul Coombs indirect după administrarea ultimei perfuzii cu SARCLISA. Având ca reper timpul de înjumătățire plasmatică a isatuximab, se anticipează că s-ar putea ca testul Coombs indirect pozitiv mediat de isatuximab să persiste timp de aproximativ 6 luni după administrarea ultimei perfuzii.

Interferență cu determinarea răspunsului complet

Isatuximab este un anticorp monoclonal de tip IgG kappa, care poate fi depistat atât la electroforeza proteinelor serice (EPS), cât și la testele de imunofixare (TIF) utilizate pentru monitorizarea clinică a proteinei M endogene (vezi pct. 4.5). Această interferență poate influența acuratețea determinării răspunsului complet la unii pacienți cu proteină mielomatoasă de tip IgG kappa. Au fost testați pentru interferență 22 de pacienți din brațul de tratament cu isatuximab, care au îndeplinit criteriile de răspuns parțial foarte bun și au prezentat doar pozitivitate reziduală la testul de imunofixare. Eșantioanele din ser de la acești pacienți au fost testate prin spectrometrie de masă pentru a separa semnalul isatuximab de semnalul proteinei mielomatoase M (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Pentru pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani datele sunt limitate (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Isatuximab nu influențează farmacocinetica pomalidomidei și *viceversa*.

Interferență cu testele serologice

Deoarece glicoproteina CD38 este exprimată pe suprafața eritrocitelor, isatuximab, un anticorp anti-CD38, poate interfera cu testele serologice efectuate la centrul de transfuzii, cu posibile reacții fals pozitive la testul antiglobulinic indirect (test Coombs indirect), testele de depistare a anticorpilor (screening), bateriile de teste de identificare a anticorpilor și reacțiile încrucișate ale globulinei anti-umane (GAU) la pacienții cărora li se administrează tratament cu isatuximab (vezi pct. 4.4). Metodele de diminuare a interferenței includ tratarea eritrocitelor reactive cu ditiotreititol (DTT) în scopul de a bloca fixarea isatuximab sau alte metode validate pe plan local. Întrucât și antigenele sistemului de grup sanguin Kell sunt sensibile la tratarea cu DTT, după excluderea sau identificarea aloanticorpilor cu ajutorul eritrocitelor tratate cu DTT se impune utilizarea unor unități Kell-negative.

Interferență cu electroforeza proteinelor serice și testele de imunofixare

Isatuximab poate fi depistat prin teste de electroforeză ale proteinelor serice (EPS) și teste de imunofixare (TIF) utilizate pentru monitorizarea proteinei M și poate interfera cu clasificarea exactă a răspunsului pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom Multiplu (International Mieloma Working Group) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție

Femeile cu potențial fertil cărora li se administrează tratament cu isatuximab trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 5 luni după oprirea tratamentului.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea isatuximab la gravide. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale cu isatuximab. Se cunoaște faptul că anticorpii monoclonali de tip imunoglobulină G1 traversează placenta după primul trimestru de sarcină. Utilizarea isatuximab la femei gravide nu este recomandată.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă isatuximab se excretă în laptele uman. Se cunoaște faptul că IgG umane se excretă în laptele uman în primele zile după naștere, concentrația acestora scăzând la valori mici curând după aceea; totuși, nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat în această perioadă scurtă imediat după naștere. Pentru această perioadă specifică trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a opri tratamentul cu isatuximab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. După aceea, isatuximab poate fi utilizat în timpul alăptării, dacă acest lucru este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om și la animale pentru a determina efectele posibile ale isatuximab asupra fertilității la bărbați și la femei (vezi pct. 5.3).

În cazul altor medicamente care se administrează concomitent cu isatuximab, vă rugăm să citiți versiunile actualizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SARCLISA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 20\%$) sunt neutropenie (46,7%), reacții asociate cu administrarea perfuziei (38,2%), pneumonie (30,9%), infecții ale tractului respirator superior (28,3%), diaree (25,7%) și bronșită (23,7%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt pneumonie (9,9%) și neutropenie febrilă (6,6%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt descrise folosind criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie din SUA (NCI Common Toxicity Criteria), precum și termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele au fost definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse au fost selectate pe baza unei incidențe de $\geq 5\%$ (toate gradele) sau $\geq 2\%$ (gradul ≥ 3) în rândul grupului de pacienți cărora li s-a administrat regim cu isatuximab și pe baza ratei incidenței care este cu $\geq 5\%$ mai mare în grupul de tratament cu isatuximab față de grupul cu regimul comparator (pomalidomidă și dexametazonă în doză mică). Ca urmare a semnificației lor clinice, au fost adăugați termenii fibrilație atrială și carcinom cutanat cu celule scuamoase/epidermoid.

Tabelul 3 – Reacții adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu aflați în tratament cu isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă în doză mică (studiul ICARIA-MM)

Termenul preferat pentru clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%) (N=152)	
			Oricare grad	Gradul ≥3
Infecții și infestări	Pneumonie ^a	Foarte frecventă	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infecție a tractului respirator superior*	Foarte frecventă	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronșită	Foarte frecventă	36 (23,7)	5 (3,3)
Tumori benigne, maligne și nespecificate, (incluzând chisturi și polipi)	Carcinom cutanat cu celule scuamoase/epidermoid	Frecvent	4 (2,6)	2 (1,3)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecventă	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenie febrilă	Foarte frecventă	18 (11,8)	18 (11,8)
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar diminuat*	Frecvent	15 (9,9)	2 (1,3)
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială	Frecventă	7 (4,6)	3 (2,0)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Foarte frecventă	23 (15,1)	6 (3,9)
Tulburări gastrointestinale	Diaree*	Foarte frecventă	39 (25,7)	3 (2,0)
	Greață*	Foarte frecventă	23 (15,1)	0
	Vărsături*	Foarte frecventă	18 (11,8)	2 (1,3)
Investigații diagnostice	Scădere ponderală*	Frecventă	10 (6,6)	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Foarte frecventă	58 (38,2)	4 (2,6)

^a În tabelul 3 sunt raportate doar reacțiile adverse apărute la administrarea tratamentului. În tabelul 4 sunt raportate rezultatele testelor hematologice de laborator.

^b Termenul pneumonie grupează următorii termeni: pneumonie atipică, aspergiloză bronhopulmonară, pneumonie, pneumonie cu *H. influenzae*, pneumonie gripală, pneumonie pneumococică, pneumonie streptococică, pneumonie virală, pneumonie cu candida, pneumonie bacteriană, infecție cu *H. influenzae*, infecție pulmonară, pneumonie fungică și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*.

^c Valorile testelor hematologice de laborator au fost înregistrate ca reacții adverse apărute la administrarea tratamentului, doar dacă acestea au avut drept consecință întreruperea tratamentului și/sau modificarea dozei și/sau au întrunit un criteriu de gravitate și/sau au fost definite ca un eveniment advers de interes special (EAIS).

* Fără gradul 4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate cu administrarea perfuziei

În studiul ICARIA-MM, au fost raportate reacții asociate cu administrarea perfuziei la 58 de pacienți (38,2%) cărora li s-a administrat tratament cu SARCLISA. Toți pacienții la care s-au manifestat reacții asociate cu administrarea perfuziei au prezentat aceste reacții în timpul primei perfuzii cu SARCLISA, 3 pacienți (2,0%) având, de asemenea, reacții asociate cu administrarea celei de a 2-a perfuzii și 2 pacienți (1,3%) la administrarea celei de a 4-a perfuzii. Reacțiile de gradul 1 asociate cu administrarea perfuziei au fost raportate la 3,9%, reacțiile de gradul 2 la 31,6%, reacțiile de gradul 3 la 1,3% și reacțiile de gradul 4 la 1,3% dintre pacienți. Toate reacțiile adverse asociate cu administrarea perfuziei au fost reversibile și s-au remis în aceeași zi în cazul a 98% din perfuziile administrate. Semnele și

simptomele reacțiilor adverse de gradul 3 sau mai mare asociate cu administrarea perfuziei au inclus dispnee, hipertensiune arterială și bronhospasm.

Incidența cazurilor de întrerupere a perfuziei din cauza reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei a fost 28,9%. Intervalul de timp median până la întreruperea perfuziei a fost de 55 de minute.

Au fost raportate cazuri de întrerupere a tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse asociate cu administrarea perfuziei la 2,6% dintre pacienții grupului de tratament cu isatuximab.

Infecții

În studiul ICARIA-MM, incidența infecțiilor de gradul 3 sau mai mare a fost de 42,8%. Pneumonia a fost cea mai frecvent raportată infecție severă de gradul 3, la 21,7% dintre pacienții incluși în grupul de tratament cu isatuximab față de 16,1% în grupul de tratament comparator (pomalidomidă și dexametazonă în doză mică) și de gradul 4 la 3,3% dintre pacienții grupului de tratament cu isatuximab comparativ cu 2,7% în grupul de tratament comparator. S-au raportat cazuri de întrerupere a tratamentului ca urmare a infecției la 2,6% dintre pacienții grupului de tratament cu isatuximab comparativ cu 5,4% în grupul cu tratament comparator. Infecțiile letale au fost raportate la 3,3% dintre pacienții grupului de tratament cu isatuximab și la 4,0% în grupul cu tratament comparator.

Valori ale testelor hematologice de laborator

Tabelul 4 – Anomalii ale testelor hematologice de laborator la pacienți aflați în tratament cu isatuximab asociat cu pomalidomidă și dexametazonă în doză mică–versus pomalidomidă și dexametazonă în doză mică (studiul ICARIA-MM)

Parametru de laborator	SARCLISA + pomalidomidă + dexametazonă în doză scăzută n (%) (N=152)			Pomalidomidă + dexametazonă în doză scăzută n (%) (N=147)		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 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)
Limfopenie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Numitorul utilizat pentru calculul procentual este numărul de pacienți cu minim o evaluare a testului de laborator în perioada de examinare analizată.

Imunogenitate

Pe parcursul a 6 studii clinice efectuate la pacienți cu mielom multiplu (MM), cărora li s-a administrat isatuximab ca monoterapie, precum și în asocieri terapeutice, inclusiv studiul ICARIA-MM (N = 564), incidența anticorpilor anti-medicament apăruiți la tratament a fost 2,3%. Nu a fost observat niciun efect al anticorpilor anti-medicament asupra farmacocineticii, siguranței sau eficacității isatuximab.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

În studiile clinice nu există experiență privind supradozajul. În studiile clinice au fost administrate intravenos doze de isatuximab de până la 20 mg/kg.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradoza de SARCLISA. În eventualitatea administrării unei supradoze de SARCLISA, pacienții vor fi monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și vor fi luate imediat toate măsurile adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC38-

Mecanism de acțiune

Isatuximab este un anticorp monoclonal derivat din IgG₁, care se fixează pe un epitop extracelular specific al receptorului CD38. CD38 este o glicoproteină transmembranară, foarte bine exprimată la nivelul celulelor mielomatoase.

In vitro, isatuximab acționează prin mecanisme dependente de fragmentul cristalizabil al IgG, incluzând: citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (CCDA), fagocitoză celulară dependentă de anticorpi (FCDA) și citotoxicitate dependentă de complement (CDC). În plus, isatuximab poate declanșa, de asemenea, moartea celulelor tumorale prin inducerea apoptozei, pe baza unui mecanism independent de fragmentul cristalizabil (Fc).

In vitro, isatuximab blochează activitatea enzimatică a CD38 care catalizează sinteza și hidroliza ADP-ribozei ciclice (ADPRc), un agent de mobilizare a calciului. Isatuximab inhibă producția de ADPRc din nicotinamida adenin dinucleotida (NAD) extracelulară la nivelul celulelor de mielom multiplu.

In vitro, isatuximab poate activa limfocitele Natural Killer (NK) în absența celulelor tumorale țintă CD38 pozitiv. *In vivo* a fost observată o scădere a numărului absolut de limfocite NK CD16⁺ și CD56⁺, limfocite B CD19⁺, limfocite T CD4⁺ și T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) în sângele periferic al pacienților tratați cu isatuximab în monoterapie.

La pacienți cu mielom multiplu, SARCLISA administrat în monoterapie a indus expansiunea clonală a repertoriului receptorilor de la nivelul limfocitelor T, indicând un răspuns imunologic adaptativ.

Isatuximab în asociere cu pomalidomidă amplifică *in vitro* liza celulelor mielomatoase care exprimă glicoproteina CD38, prin intermediul celulelor efectoare (CCDA) și prin distrucția directă a celulelor tumorale comparativ cu isatuximab exclusiv. Experimentele *in vivo* efectuate la animale, folosind un model de xenogrefă umană de mielom multiplu la șoareci, au demonstrat că isatuximab în asociere cu pomalidomidă are ca rezultat o activitate antitumorală crescută comparativ cu activitatea isatuximab sau a pomalidomidei exclusiv.

Eficacitate clinică și siguranță

Studiul ICARIA-MM (EFC14335)

Eficacitatea și siguranța administrării SARCLISA asociat cu pomalidomidă și dexametazonă în doză mică au fost evaluate în studiul ICARIA-MM (EFC14335), un studiu de fază III, multicentric, multinațional, randomizat, deschis, cu 2 brațe de tratament, la pacienți cu mielom multiplu recidivat și refractar la tratament. Pacienților li s-au administrat minim două terapii anterioare, inclusiv

lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, prezentând progresia bolii la sau în termen de 60 de zile de la încheierea terapiei anterioare. Au fost excluși pacienții cu boală refractară primară.

În studiu au fost randomizați, în raport de 1:1, un număr total de 307 de pacienți, fie pentru a li se administra tratament cu SARCLISA asociat cu pomalidomidă și dexametazonă în doză mică (regim cu isatuximab, 154 pacienți), fie tratament cu pomalidomidă și dexametazonă în doză mică (regim comparator, 153 pacienți). În ambele grupuri de studiu, tratamentul a fost administrat în cicluri de 28 de zile până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. SARCLISA 10 mg/kg a fost administrat în perfuzie i.v. săptămânal în primul ciclu de tratament și la interval de două săptămâni ulterior. Pomalidomida 4 mg a fost administrată oral o dată pe zi, din ziua 1 până în ziua 21 a fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile. Dexametazona în doză mică (oral/intravenos), de 40 mg (20 mg pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani) a fost administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 pentru fiecare ciclu de tratament de 28 de zile.

În general, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament, cu unele discrepanțe minore. Vârsta mediană a pacientului a fost de 67 de ani (interval 36-86 ani), 19,9% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani. Scorul de performanță ECOG a fost 0 la 35,7% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab și la 45,1% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator, 1 la 53,9% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab și la 44,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator și 2 la 10,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab *versus* 10,5% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator, 10,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab *versus* 10,5% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator au intrat în studiu având BPOC sau astm bronșic în antecedente, iar 38,6% *versus* 33,3% dintre pacienții cu insuficiență renală (Clearance al creatininei < 60 ml/min/1,73 m²) au fost incluși în brațul de tratament cu isatuximab, respectiv în brațul de tratament comparator. La intrarea în studiu, stadiul - în conformitate cu Sistemul Internațional de Stadializare (SIS) - a fost I la 37,5% (41,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 33,3% în brațul de tratament comparator), II la 35,5% (34,4% în brațul de tratament cu isatuximab și 36,6% în brațul de tratament comparator și) și III la 25,1% (22,1% în brațul de tratament cu isatuximab și 28,1% în brațul de tratament comparator) dintre pacienți. În total, la intrarea în studiu, 19,5% dintre pacienți (15,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 23,5% în brațul de tratament comparator) au prezentat anomalii cromozomiale cu risc ridicat; del(17p), t(4;14) și t(14;16) au fost prezente la 12,1% (9,1% în brațul de tratament cu isatuximab și 15,0% în brațul de tratament comparator), la 8,5% (7,8% în brațul de tratament cu isatuximab și 9,2% în brațul de tratament comparator) și respectiv la 1,6% (0,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 2,6% în brațul de tratament comparator) dintre pacienți.

Numărul median de linii anterioare de tratament a fost 3 (interval 2-11). Tuturor pacienților li s-a administrat un tratament anterior cu un inhibitor de proteazom, tuturor pacienților li s-a administrat anterior lenalidomidă și 56,4% dintre pacienți au beneficiat de transplant de celule stem în prealabil. Majoritatea pacienților (92,5%) au fost refractari la tratamentul cu lenalidomidă, 75,9% la tratamentul cu un inhibitor de proteazom și 72,6% atât la tratamentul cu un imunomodulator cât și la tratamentul cu un inhibitor de proteazom, iar 59% dintre pacienți au fost refractari la lenalidomidă ca ultimă linie de tratament.

Durata mediană a tratamentului a fost de 41,0 săptămâni pentru grupul de tratament cu isatuximab comparativ cu 24,0 săptămâni pentru grupul cu regim comparator.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost criteriul final principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului ICARIA-MM. Îmbunătățirea SFP a reprezentat o reducere cu 40,4% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu un regim care a inclus isatuximab.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 5, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în figurile 1 și 2:

Tabelul 5 - Eficacitatea SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă în doză mică versus pomalidomidă și dexametazonă în doză mică în tratamentul mielomului multiplu (analiză în intenție-de-tratament)

Criteriu final de evaluare	SARCLISA + pomalidomidă + dexametazonă în doză mică N =154	Pomalidomidă + dexametazonă în doză mică N = 153
Supraviețuire fără progresia bolii^{a b}		
Valoare mediană (luni) [ÎÎ 95%]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Indice de risc ^c [ÎÎ 95%]	0,596 [0,436-0,814]	
Valoare p (test log-rank stratificat) ^c	0,0010	
Rată generală de răspuns^d Responderi (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [ÎÎ 95%] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Indice de probabilitate vs comparator [ÎÎ exact 95%]	2,795 [1,715-4,562]	
Valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) ^c	<0,0001	
Răspuns complet riguros (Stringent Complete Response, sCR) + Răspuns complet (Complete Response, CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Răspuns parțial foarte bun (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Răspuns parțial (Partial Response, PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR sau superior n (%) [ÎÎ 95%] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Indice de probabilitate vs comparator [ÎÎ exact 95%]	5,026 [2,514-10,586]	
Valoare p (test Cochran-Mantel Haenszel stratificat) ^c	<0,0001	
Durata răspunsului^{f *} Valoare mediană exprimată în luni [ÎÎ 95%] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a Rezultatele privind SFP au fost cuantificate de un Comitet independent pentru evaluarea răspunsului la tratament, pe baza datelor colectate de laboratorul central pentru proteina M și a evaluării imagistice radiologice efectuate la nivel central, cu ajutorul criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom Multiplu (International Myeloma Working Group, IMWG).

^b Pacienții la care nu s-a observat boală progresivă sau deces înainte de data limită pentru analiza secțională sau data inițierii unui tratament ulterior împotriva mielomului multiplu au fost cenzurați la data ultimei evaluări valide a bolii care nu a relevat progresia bolii, evaluare efectuată înainte de inițierea unui tratament ulterior împotriva mielomului multiplu (dacă este cazul) sau la data limită pentru analiza secțională, oricare dintre acestea a survenit mai întâi.

^c Stratificată în funcție de vârstă (<75 ani vs ≥75 ani) și numărul de linii de tratament utilizate anterior (2 sau 3 vs >3), prin intermediul tehnologiei cu răspuns interactiv (*Interactive Response Technology*, IRT).

^d sCR, CR, VGPR și PR au fost evaluate de IRC cu ajutorul criteriilor de răspuns IMWG.

^e Estimată cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.

^f Durata răspunsului a fost determinată la pacienții care au obținut un răspuns $\geq$ PR (93 de pacienți în brațul de tratament cu isatuximab și 54 de pacienți în brațul de tratament comparator). Estimate Kaplan-Meier ale duratei răspunsului.

^g Intervalele de încredere ÎÎ pentru estimatele Kaplan-Meier sunt calculate cu ajutorul transformării log-log a funcției de supraviețuire și metodelor Brookmeyer și Crowle.

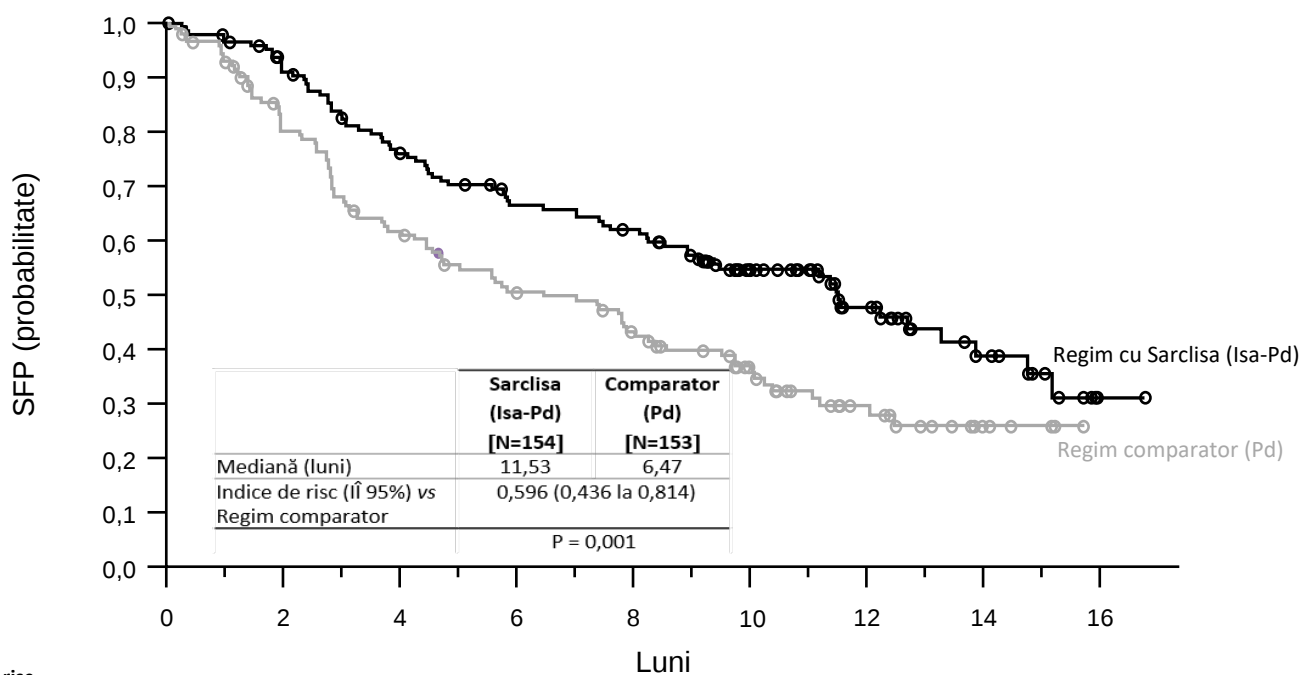
* Data limită este 11 octombrie 2018. Durata mediană a perioadei de urmărire/monitorizare=11,60 luni. Indicele de risc (HR)<1 favorizează brațul de tratament cu isatuximab.

NR: parametrul nu a fost atins

La pacienții cu risc citogenetic ridicat (evaluare la nivelul laboratorului central), valoarea mediană a SFP a fost 7,49 (ÎÎ 95%: 2,628 până la NC) în grupul de tratament cu isatuximab și 3,745 (ÎÎ 95%: 2,793 până la 7,885) în grupul cu regim comparator (Indice de risc, Hazard ratio HR = 0,655; ÎÎ 95%: 0,334 până la 1,283). S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP în grupul de tratament cu isatuximab la pacienții cu vârsta $\geq$ 75 ani (HR = 0,479; ÎÎ 95%: 0,242 până la 0,946), aflați în stadiul III conform SIS la intrarea în studiu (HR = 0,635; ÎÎ 95%: 0,363 până la 1,110), cu valoare inițială a Clearance-ului creatininei <60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; ÎÎ 95%: 0,297 până la 0,847), cu > 3 linii anterioare de tratament (HR = 0,590; ÎÎ 95%: 0,356 până la 0,977), la pacienții refractari la tratamentul anterior cu lenalidomidă (HR = 0,593; ÎÎ 95%: 0,431 până la 0,816) sau inhibitor de proteazom (HR = 0,578; ÎÎ 95%: 0,405 până la 0,824), precum și la pacienții refractari la tratamentul cu lenalidomidă ca ultima linie de tratament, înainte de intrarea în studiu (HR = 0,601; ÎÎ 95%: 0,436 până la 0,828). Nu sunt disponibile date suficiente pentru a concluziona cu privire la eficacitatea schemei terapeutice cu isatuximab la pacienții tratați anterior cu daratumumab (1 pacient în brațul de tratament cu isatuximab și niciun pacient din brațul de tratament comparator).

Valoarea mediană a intervalului de timp până la primul răspuns la tratament, în cazul pacienților respondenți, a fost 35 de zile în grupul de tratament cu isatuximab față de 58 de zile în grupul cu tratament comparator. Cu o durată mediană de urmărire de 11,56 luni în grupul de tratament cu isatuximab și de 11,73 luni în grupul de tratament comparator, supraviețuirea generală mediană nu a fost atinsă pentru niciun grup de tratament. Indicele de risc (Hazard ratio, HR) pentru supraviețuirea generală a fost 0,687 (ÎÎ 95%: 0,461 până la 1,023, valoarea p = 0,0631).

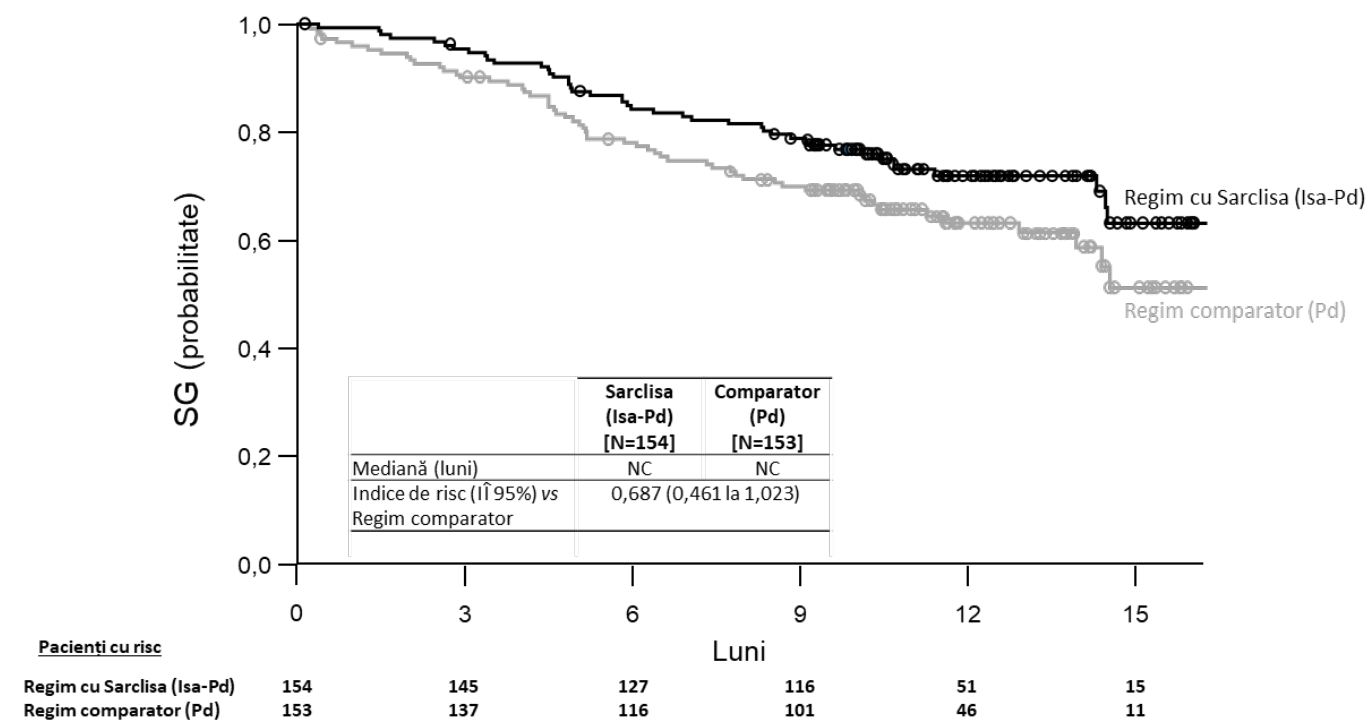
Figura 1: Curbă Kaplan-Meier pentru SFP – populație ITT – studiul ICARIA-MM (evaluare efectuată de Comitetul independent pentru evaluarea răspunsului la tratament)



Pacienți cu risc

Regim cu Sarclisa (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Regim comparator (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

Figura 2 – Curbă Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală (SG) – populație ITT – studiul ICARIA-MM



Data limită = 11 octombrie 2018

În studiul ICARIA-MM (EFC14335), pentru perfuzia cu isatuximab a fost utilizat un volum calculat în funcție de greutatea corporală. Metoda de perfuzare cu volum fix descrisă la pct. 4.2 a fost evaluată în studiul TCD14079 partea B, iar simulările farmacocinetice au confirmat diferențe minime între farmacocinetica după injectare, dacă se administrează un volum de perfuzie în funcție de greutatea corporală a pacientului și un volum fix de 250 ml (vezi pct. 5.2). În studiul TCD14079 partea B, nu au existat noi semnale de siguranță sau diferențe în ceea ce privește eficacitatea în comparație cu studiul ICARIA-MM.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SARCLISA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor maligne ale țesutului hematopoietic și limfoid. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica isatuximab a fost evaluată la 476 de pacienți cu mielom multiplu tratat cu isatuximab perfuzie intravenoasă în monoterapie sau în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, în doze cuprinse între 1 și 20 mg/kg, administrate fie o dată pe săptămână, la interval de 2 săptămâni, fie la interval de 2 săptămâni, timp de 8 săptămâni, urmate de administrare la interval de 4 săptămâni sau în fiecare săptămână timp de 4 săptămâni, urmate de administrare la interval de 2 săptămâni.

Isatuximab prezintă un profil farmacocinetic nonliniar, cu o dispunere a medicamentului mediată de receptorul țintă, ca urmare a fixării sale la receptorul CD38.

Expunerea la isatuximab (aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice pe parcursul intervalului posologic, ASC) crește într-o manieră proporțională cu creșterea dozei, de la 1 la 20 mg/kg, ca urmare a schemei de tratament administrat la interval de 2 săptămâni, deși nu se observă nicio abatere de la proporționalitatea dozei în cazul dozelor cuprinse între 5 și 20 mg/kg administrate în fiecare săptămână timp de 4 săptămâni, urmată de schema de administrare la interval de 2 săptămâni. Acest lucru se datorează contribuției ridicate a clearance-ului nelinier mediat de receptorul

țintă la clearance-ul total în cazul dozelor sub 5 mg/kg, contribuție care devine neglijabilă la doze mai mari. După administrarea isatuximab 10 mg/kg în fiecare săptămână timp de 4 săptămâni, urmată de administrare la interval de 2 săptămâni, timpul median pentru atingerea stării de echilibru farmacocinetic a fost de 8 săptămâni, cu o acumulare plasmatică de 3,1 ori mai mare. Valoarea medie (coeficient de variație%) a concentrației plasmatice maxime prezise C_{max} și valoarea ASC la starea de echilibru farmacocinetic au fost 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0%) și respectiv 72600 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (51,7%). Cu toate că trecerea de la o metodă de administrare a volumului de perfuzie cu isatuximab în funcție de greutatea corporală la metoda de perfuzare cu volum fix a avut drept consecință variații ale t_{max} , modificarea a avut un impact limitat asupra expunerii farmacocinetice, cu valori comparabile ale C_{max} simulate la starea de echilibru farmacocinetic (283 $\mu\text{g/ml}$ față de 284 $\mu\text{g/ml}$) și ale C_{min} la 4 săptămâni (119 $\mu\text{g/ml}$ față de 119 $\mu\text{g/ml}$) în cazul unui pacient cu greutatea corporală mediană (76 kg). Valorile C_{max} și C_{min} au fost comparabile, de asemenea, și pentru alte grupe de pacienți constituite în funcție de greutatea corporală.

Farmacocinetica isatuximab și a pomalidomidei nu au fost influențate de administrarea în asociere a acestora.

Distribuție

Volumul total estimat de distribuție al isatuximab este 8,75 l.

Metabolizare

Se anticipează că isatuximab, în calitate de proteină de dimensiuni mari, se metabolizează prin procese catabolice proteolitice non-saturabile.

Eliminare

Isatuximab este eliminat prin două căi metabolice paralele, o cale non-liniară mediată de receptorul țintă, predominantă la concentrații mici și o cale liniară nespecifică predominantă la concentrații mai mari. În intervalul concentrațiilor plasmatice terapeutice, calea liniară este predominantă și scade în timp cu 50% până la o valoare constantă de 9,55 ml/oră (0,229 l/zi). Aceasta este asociată cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 28 de zile.

Grupe specifice de pacienți

Vârstă

Analiza farmacocinetică populațională la 476 de pacienți cu vârste cuprinse între 36 și 85 de ani a arătat o expunere comparabilă la isatuximab în cazul pacienților cu vârsta <75 ani ($n = 406$) față de pacienții cu vârsta ≥ 75 ani ($n = 70$).

Sex

Analiza farmacocinetică populațională în cazul a 207 pacienți de sex feminin (43,5%) și 269 pacienți de sex masculin (56,5%) nu a arătat niciun efect clinic semnificativ al sexului asupra farmacocineticii isatuximab.

Rasă

Analiza farmacocinetică populațională, cu 377 pacienți caucazieni (79%), 25 asiatici (5%), 18 de rasă neagră (4%) și 33 aparținând altor rase (7%) nu a arătat niciun efect semnificativ clinic al rasei asupra farmacocineticii isatuximab.

Greutate corporală

Expunerea la isatuximab (ASC) la starea de echilibru farmacocinetic a scăzut cu creșterea greutății corporale.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii clinice validate cu isatuximab la pacienți având insuficiență hepatică. Dintre cei 476 de pacienți incluși în analizele farmacocinetice populaționale, 65 pacienți au prezentat insuficiență hepatică ușoară [bilirubină totală de 1 până la 1,5 ori limita superioară a valorilor normale (LSN) sau aspartat amino-transferază (AST) cu valori > LSN] și 1 pacient a prezentat insuficiență hepatică

moderată (bilirubină totală cu valori care depășesc de 1,5 până la 3 ori LSN și orice valori ale AST). Insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii isatuximab. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice moderate (bilirubină totală cu valori care depășesc de 1,5 ori până la 3 ori LSN și orice valori ale AST) și severe (bilirubină totală cu valori care depășesc de 3 ori LSN și orice valori ale AST) asupra farmacocineticii isatuximab. Cu toate acestea, având în vedere că isatuximab este un anticorp monoclonal, nu este de așteptat ca acesta să fie eliminat prin intermediul metabolismului mediat de enzime hepatice și, ca atare, nu este de așteptat ca variația funcției hepatice să influențeze eliminarea isatuximab (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice validate privind isatuximab la pacienții cu insuficiență renală. Analiza farmacocinetică populațională, efectuată la 476 pacienți, a inclus 192 pacienți cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{Rata estimată a filtrării glomerulare (ReFG)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 pacienți cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{ReFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și 12 pacienți cu insuficiență renală severă ($\text{ReFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analizele au sugerat absența unui efect semnificativ clinic al insuficienței renale ușoare până la severe asupra farmacocineticii isatuximab comparativ cu funcția renală normală.

Copii și adolescenți

SARCLISA nu a fost evaluat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, deși speciile selectate nu răspund farmacologic și, prin urmare, nu este cunoscută relevanța pentru om. Testele privind genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării nu au fost efectuate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Clorhidrat monohidrat de histidină
Histidină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile SARCLISA aflată în curs de utilizare a fost demonstrată pentru 48 ore la 2°C - 8°C, urmată de 8 ore (incluzând durata perfuziei) la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Nu este necesară protejarea împotriva luminii în cazul păstrării în punga de perfuzie.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml soluție concentrată care conține isatuximab 100 mg într-un flacon de 6 ml din sticlă incoloră, transparentă de tip I, închis cu un dop din bromobutil acoperit cu ETFE (copolimer din etilenă și tetrafluoroetilenă). Flacoanele sunt sertizate cu un sigiliu din aluminiu, prevăzut cu un buton gri basculant. Volumul de umplere a fost stabilit pentru a asigura extragerea a 5 ml (adică 5,4 ml). Ambalajul conține unul sau trei flacoane.

25 ml soluție concentrată care conține isatuximab 500 mg într-un flacon de 30 ml din sticlă incoloră, transparentă de tip I, închis cu un dop din bromobutil acoperit cu ETFE (copolimer din etilenă și tetrafluoroetilenă). Flacoanele sunt sertizate cu un sigiliu din aluminiu, prevăzut cu un buton gri basculant. Volumul de umplere a fost stabilit pentru a asigura extragerea a 25 ml (adică 26 ml). Ambalajul conține un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preparare pentru administrarea intravenoasă

Prepararea soluției perfuzabile trebuie efectuată în condiții aseptice.

- Doza (exprimată în mg) de soluție concentrată de SARCLISA trebuie calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului (măsurată înainte de fiecare ciclu de tratament, pentru ca doza administrată să fie ajustată în consecință, vezi pct. 4.2). Este posibil să fie necesar mai mult de un flacon pentru a obține doza necesară pentru pacient.
- Flacoanele de SARCLISA soluție concentrată trebuie verificate vizual înainte de diluare pentru a se asigura că nu conțin particule și nu prezintă modificări de culoare.
- A nu se agita flacoanele.
- Volumul de diluant egal cu volumul necesar de SARCLISA soluție concentrată trebuie extras dintr-o pungă de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu sau soluție de glucoză 5%.
- Volumul adecvat de SARCLISA soluție concentrată trebuie extras și diluat într-o pungă de perfuzie cu 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.
- Punga de perfuzie trebuie să fie fabricată din poliolefine (PO), polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC) cu di (2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau etilen-acetat de vinil (EVA).
- Omogenizați soluția diluată, prin mișcări blânde de răsturnare a pungii de perfuzie. A nu se agita.

Administrare

- Soluția perfuzabilă trebuie administrată în perfuzie intravenoasă folosind un set de perfuzie intravenoasă (din PE, PVC cu sau fără DEHP, polibudadienă (PBD) sau poliuretan (PU)), prevăzut cu un filtru de linie (din polietersulfonă (PES), polisulfonă sau nylon).
- Soluția perfuzabilă trebuie administrată pe parcursul unui interval de timp care va depinde de viteza de administrare a perfuziei (vezi pct. 4.2).
- Nu este necesară protecția împotriva luminii pentru punga de perfuzie pregătită într-un mediu cu lumină artificială standard.

- A nu se administra SARCLISA soluție perfuzabilă concomitent cu alte medicamente în aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

O versiune actualizată a PMR se va depune la {termenul stabilit de CHMP.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și centrul de transfuzii include următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Broșura pentru PDS și centrele de transfuzii
- Card de avertizare pentru pacient

Broșura pentru PDS și centrele de transfuzii va conține următoarele informații esențiale:

Informații relevante privind siguranța „Interferențe cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs indirect)”:

- Isatuximab fixat pe eritrocite poate masca detectarea anticorpilor la antigenele minore din serul pacientului
- Determinarea grupei sanguine ABO și a tipului de Rh al pacientului nu este afectată

Detalii privind modul de reducere la minimum a problemelor de siguranță abordate prin măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, prin măsuri adecvate:

- Tuturor pacienților trebuie să le fie determinată grupa de sânge și trebuie examinați înainte de inițierea tratamentului cu isatuximab. Fenotiparea poate fi avută în vedere înainte de inițierea tratamentului cu isatuximab, conform practicii locale.
- În prezent nu există informații disponibile cu privire la durata persistenței interferenței cu testul Coombs indirect după ultima perfuzie cu isatuximab. Având ca reper timpul de înjumătățire al isatuximab, testul Coombs indirect pozitiv mediat de isatuximab poate persista timp de aproximativ 6 luni după administrarea ultimei perfuzii cu isatuximab, prin urmare, PDS trebuie să sfătuiască pacientul să poarte cardul de avertizare pentru pacient timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului.
- Metodele de diminuare a interferenței includ tratarea eritrocitelor reactive cu ditiotreit (DTT) pentru a împiedica fixarea pe isatuximab sau utilizarea altor metode validate local. Întrucât și antigenele sistemului de grup sanguin Kell sunt sensibile la tratarea cu DTT, după excluderea sau identificarea aloanticorpilor cu ajutorul eritrocitelor tratate cu DTT se impune utilizarea unor unități Kell-negative.
- Dacă este necesară o transfuzie de urgență, pot fi administrate eritrocite incompatibile ABO/compatibile RhD, în conformitate cu practica locală a centrului de transfuzii.
- În cazul unei transfuzii planificate, PDS trebuie să notifice centrele de transfuzii cu privire la riscul de interferență cu testele antiglobulinice indirecte.
- Trebuie subliniată necesitatea de a consulta Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).
- PDS trebuie instruiți cu privire la necesitatea de a înmâna pacienților cardul de avertizare pentru pacient și de a-i sfătui să consulte prospectul.

Cardul de avertizare pentru pacient

Cardul de avertizare pentru pacient va conține următoarele informații sumare și concise privind riscul de „Interferență cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs indirect) ” atât pentru pacienți, cât și pentru PDS cărora li se adresează pacientul:

- Un mesaj de avertizare pentru PDS care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul utilizează SARCLISA (isatuximab) și că acest tratament este asociat cu riscul important identificat de interferență cu testul antiglobulinic indirect (test Coombs indirect), care poate persista timp de aproximativ 6 luni după administrarea ultimei perfuzii cu isatuximab
- O referință clară conform căreia pacientul trebuie să continue să poarte acest card timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului.
- Detalii de contact ale medicului prescriptor și ale pacientului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SARCLISA 20 mg/ml soluție concentrată pentru soluție perfuzabilă
isatuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține isatuximab 100 mg în 5 ml soluție concentrată.
Fiecare flacon conține isatuximab 500 mg în 25 ml soluție concentrată.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zaharoză, clorhidrat monohidrat de histidină, histidină, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție concentrată pentru soluție perfuzabilă
1 flacon, 100 mg/ 5ml
3 flacoane, 100 mg/5 ml
1 flacon, 500 mg/25 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

sanofi-aventis groupe

54 rue La Boétie

75008 Paris

Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

SARCLISA 20 mg/ml soluție concentrată pentru soluție perfuzabilă
isatuximab
Pentru administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/5 ml
500mg/25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Sarclisa 20mg/ml soluție concentrată pentru soluție perfuzabilă isatuximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sarclisa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sarclisa
3. Cum să utilizați Sarclisa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sarclisa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sarclisa și pentru ce se utilizează

Ce este Sarclisa

Sarclisa este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă isatuximab. Aceasta aparține unui grup de medicamente denumite „anticorpi monoclonali”.

Anticorpii monoclonali, cum este Sarclisa, sunt proteine care au fost proiectate să recunoască și să se fixeze pe o substanță țintă. În cazul Sarclisa, ținta este reprezentată de o substanță numită CD38 care se află pe celulele mielomului multiplu, un cancer al măduvei osoase. Fixându-se pe celulele mielomatoase, medicamentul ajută sistemul dumneavoastră imunitar (sistemul natural de apărare a organismului) să le identifice și să le distrugă.

Pentru ce se utilizează Sarclisa

Sarclisa este utilizat pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienții care au fost tratați anterior cu cel puțin două tratamente pentru mielom multiplu.

Este utilizat împreună cu alte două medicamente denumite pomalidomidă și dexametazonă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice întrebări privind modul în care acționează Sarclisa sau despre tratamentul dumneavoastră cu Sarclisa.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sarclisa

Nu utilizați Sarclisa dacă:

- sunteți alergic la isatuximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a utiliza Sarclisa și urmați cu atenție toate instrucțiunile.

Reacții la administrarea perfuziei

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți semne de reacții adverse apărute la administrarea perfuziei cu Sarclisa, în timpul administrării sau după administrare – vezi la pct. 4 lista cu semne de „Reacții la administrarea perfuziei”.

- Înainte de a începe administrarea perfuziei cu Sarclisa, este posibil să vi se administreze medicamente care să reducă reacțiile adverse la administrarea perfuziei (vezi pct. 3).
- Este posibil ca aceste reacții adverse să apară în timpul perfuziei cu Sarclisa sau după administrarea perfuziei. Aceste reacții sunt reversibile. Personalul medical din spital vă va monitoriza cu atenție în timpul tratamentului.

Dacă aveți o reacție adversă la administrarea perfuziei, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot decide să vă administreze medicamente suplimentare pentru a vă trata simptomele și a preveni complicațiile sau să vă oprească temporar, să micșoreze viteza perfuziei sau să oprească definitiv perfuzia cu Sarclisa.

Febră și număr scăzut de celule albe în sânge

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți febră, deoarece aceasta poate fi un semn al unei infecții. Sarclisa poate să scadă numărul de celule albe din sânge – care sunt importante în combaterea infecțiilor.

Transfuzie de sânge

Dacă aveți nevoie de o transfuzie, mai întâi veți face un test de sânge care să arate compatibilitatea cu grupa de sânge pe care o aveți.

Spuneți persoanei care vă recoltează testul de sânge că utilizați Sarclisa, deoarece vă poate influența rezultatele acestui test de sânge.

Copii și adolescenți

Sarclisa nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece acest medicament nu a fost testat la această grupă de vârstă.

Sarclisa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală, precum și medicamente pe bază de plante.

Sarclisa este utilizat împreună cu alte medicamente în tratamentul mielomului multiplu. Pentru informații referitoare la aceste medicamente, citiți prospectele acestora.

Sarcina

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza Sarclisa.

Utilizarea Sarclisa nu este recomandată în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la utilizarea Sarclisa.

Pentru informații privind sarcina și alte medicamente care sunt administrate împreună cu Sarclisa, vă rugăm să citiți prospectele medicamentelor respective.

Alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Sarclisa.

- Aceasta deoarece este posibil ca Sarclisa să treacă în laptele matern. Nu se cunoaște în ce măsură poate afecta fătul.
- Dumneavoastră, împreună cu medicul, veți decide dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră.

Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă și cărora li se administrează Sarclisa trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda de contracepție pe care trebuie să o utilizați în această perioadă. Utilizați contracepția în timpul tratamentului - și timp de 5 luni după administrarea ultimei doze de Sarclisa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sarclisa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, isatuximab se utilizează împreună cu alte medicamente care vă pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Vă rugăm să citiți prospectul celorlalte medicamente pe care le luați împreună cu isatuximab.

3. Cum să utilizați Sarclisa

Doza de Sarclisa care se administrează

Doza de Sarclisa care vi se va administra se calculează în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată este de 10 mg Sarclisa pe kilogram de greutate corporală.

Cum se administrează Sarclisa

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra Sarclisa în venă (intravenos) sub formă de perfuzie (picurare).

Cât de frecvent se administrează Sarclisa

Sarclisa este utilizat în cicluri de tratament de 28 zile (4 săptămâni). Se administrează împreună cu alte două medicamente denumite pomalidomidă și dexametazonă.

- În ciclul 1 de tratament: Sarclisa se administrează o dată pe săptămână, în zilele 1, 8, 15 și 22
 - În ciclul 2 de tratament și ulterior: Sarclisa se administrează la fiecare 2 săptămâni – în ziua 1 și 15
- Medicul dumneavoastră va continua să vă trateze cu Sarclisa atâta timp cât veți beneficia de acest medicament, iar reacțiile adverse sunt acceptabile.

Medicamente administrate înainte de perfuzia cu Sarclisa

Înainte de administrarea perfuziei cu Sarclisa vi se vor administra următoarele medicamente. Acestea ajută la reducerea riscului de a avea reacții adverse la administrarea perfuziei:

- medicamente pentru diminuarea reacțiilor alergice (anti-histaminice)
- medicamente pentru scăderea inflamației (corticosteroizi)
- medicamente care reduc durerea și febra

Dacă uitați o doză de Sarclisa

Este foarte important să mergeți la toate vizitele programate pentru a vă asigura că vi se administrează tratamentul la momentul potrivit, astfel încât acesta să funcționeze corespunzător. Dacă ratați o programare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât mai curând posibil pentru a vă reprograma vizita.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor decide cum trebuie continuat tratamentul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Sarclisa decât trebuie

Sarclisa vi se va administra de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă din greșeală vi se administrează prea mult (o supradoză), medicul vă va trata și va monitoriza reacțiile adverse.

Dacă încetați să utilizați Sarclisa

Nu opriți tratamentul cu Sarclisa decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

La fel ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, deși nu apar la toate persoanele.

Medicul va discuta cu dumneavoastră despre reacțiile adverse ale Sarclisa și vă va explica riscurile posibile și beneficiile tratamentului cu Sarclisa.

Personalul medical din spital vă va monitoriza strict starea în timpul tratamentului. Spuneți imediat personalului medical dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos.

Reacții la administrarea perfuziei – Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă nu vă simțiți bine în timpul sau după administrarea perfuziei cu Sarclisa.

Cele mai frecvente semne severe de reacție adversă la administrarea perfuziei includ:

- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- senzație de lipsă de aer/dificultate la respirație

Cele mai frecvente semne de reacție adversă la administrarea perfuziei includ:

- senzație de lipsă de aer/dificultate la respirație
- tuse
- frisoane
- greață

De asemenea, este posibil să aveți și alte reacții adverse în timpul perfuziei. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală poate decide oprirea temporară, încetinirea sau oprirea definitivă a perfuziei cu Sarclisa. De asemenea, aceștia vă pot administra medicamente suplimentare pentru a vă trata simptomele și a preveni complicațiile.

Alte reacții adverse

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- număr scăzut al unor celule albe în sânge (neutrofile sau limfocite), care sunt importante în lupta împotriva infecțiilor
- număr scăzut de plachete/trombocite în sânge (trombocitopenie) – spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți vânătăi sau sângerări neobișnuite
- infecție la nivelul plămânilor (pneumonie)
- infecție a căilor respiratorii (cum sunt nasul, sinusurile sau gâtul)
- diaree
- bronșită
- senzație de lipsă de aer/dificultate la respirație
- greață
- febră însoțită de scădere severă a numărului unor celule albe în sânge (neutropenie febrilă) (vezi pct. 2 pentru detalii suplimentare)
- vărsături

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane):

- poftă de mâncare scăzută
- scădere în greutate

Dacă oricare din cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sarclisa

Sarclisa se păstrează la spital sau la clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vor arunca medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sarclisa

- Substanța activă a Sarclisa este isatuximab.
- Un ml de soluție concentrată conține isatuximab 20 mg.
- Fiecare flacon cu soluție concentrată conține isatuximab, fie 100 mg în 5 ml de soluție concentrată, fie 500 mg în 25 ml de soluție concentrată.
- Celelalte componente (excipienți) sunt zaharoză, clorhidrat monohidrat de histidină, histidină, polisorbata 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Sarclisa și conținutul ambalajului

Sarclisa este o soluție concentrată pentru prepararea soluției perfuzabile. Este un lichid incolor până la ușor gălbui, în esență fără particule vizibile. Sarclisa este disponibil în cutii care conțin 1 sau 3 flacoane din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

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.p.A
Tel: +39 02 39394275

Nederland

sanofi-aventis Netherlands 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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

Ireland

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în mai 2020.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacoanele SARCLISA sunt destinate unei singure utilizări. Soluția perfuzabilă trebuie preparată în condiții aseptice și administrată de către un profesionist din domeniul sănătății, într-un mediu clinic în care sunt disponibile echipamente de resuscitare/reanimare.

Pregătirea și administrarea SARCLISA

- Calculați doza (exprimată în mg) necesară de SARCLISA concentrat și determinați numărul de flacoane necesare pentru doza de 10 mg/kg, în funcție de greutatea corporală a pacientului. Este posibil să fie necesar mai mult de un flacon.
- Verificați vizual SARCLISA concentrat înainte de diluare, pentru a vă asigura că nu conține particule și că nu prezintă modificări de culoare.
- Extrageți volumul de diluant egal cu volumul necesar de SARCLISA concentrat dintr-o pungă de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% soluție injectabilă sau soluție de glucoză 5%.
- Extrageți volumul corespunzător de SARCLISA concentrat și diluați-l într-o pungă de perfuzie cu 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 5%. Punga de perfuzie trebuie să fie fabricată din poliolefine (PO), polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC) cu di (2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau etilen-acetat de vinil (EVA).
- Răsturnați punga de perfuzie cu blândețe pentru a omogeniza soluția diluată. Nu agitați.
- Administrați soluția perfuzabilă pe cale intravenoasă, cu ajutorul unui set de perfuzie intravenoasă (din PE, PVC cu sau fără DEHP, polibutadienă (PBD) sau poliuretan (PU)), prevăzut cu un filtru în linie (polietersulfonă (PES), polisulfonă sau nylon).

- Administrați soluția perfuzabilă pe parcursul unui interval de timp care va depinde de viteza de administrare a perfuziei (vezi RCP, pct. 4.2).
- Utilizați imediat soluția perfuzabilă de SARCLISA preparată. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de valabilitate pentru soluția în curs de utilizare și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și trebuie să nu depășească în mod normal 24 de ore la 2°C - 8°C, dacă diluția a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.
- Punga de perfuzie pregătită în condiții de lumină artificială standard nu necesită protecție împotriva luminii naturale.
- A nu se administra SARCLISA soluție perfuzabilă concomitent cu alte medicamente în aceeași perfuzie intravenoasă.
- Eliminați orice cantitate de soluție neutilizată. Toate materialele care au fost utilizate pentru diluare și administrare trebuie aruncate în conformitate cu procedurile standard.