

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 concentrat (100 mg/5 ml).

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

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 recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.

- în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară (vezi pct. 5.1).

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.

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 administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și pomalidomidă.
Dexametazonă 20 mg (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și carfilzomib.
- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent).

- 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 și înainte de administrarea isatuximabului și carfilzomibului.

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 (Isa-Pd) sau în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd), potrivit schemei de administrare din tabelul 1:

Tabelul 1 – Schema de administrare pentru SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă sau în asociere cu carfilzomib 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, vezi pct. 5.1 și versiunile actualizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzător.

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 corespunzător.

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	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 necesită intervenție (reacții moderate la administrarea perfuziei, de gradul 2), trebuie avută în vedere o întrerupere temporară a perfuziei și administrarea unui tratament simptomatic suplimentar. După ameliorarea simptomului 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, persistă sau se agravează în pofida administrării de medicamente adecvate sau necesită spitalizare ori prezintă risc vital, 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 la administrarea perfuziei, majoritatea ușoare sau moderate, au fost observate la 38,2% dintre pacienții tratați cu SARCLISA în ICARIA-MM și la 45,8% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd în IKEMA (vezi pct. 4.8). În ICARIA-MM, toate reacțiile la 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 la administrarea perfuziei au inclus dispnee, tuse, frisoane și greață. Cele mai frecvente semne și simptome severe au inclus hipertensiune arterială, dispnee și bronhospasm. În IKEMA, reacțiile la administrarea perfuziei au apărut în ziua administrării perfuziei în 99,2% dintre episoade. La pacienții tratați cu Isa-Kd, 94,4% dintre cei care au prezentat o reacție la administrarea perfuziei, aceasta a apărut în timpul primului ciclu de tratament. Toate reacțiile asociate perfuziei s-au remis. Cele mai frecvente simptome ale unei reacții la administrarea perfuziei au inclus tuse, dispnee, congestie nazală, vărsături și greață. Cele mai frecvente semne și simptome severe au inclus hipertensiunea arterială și dispneea (vezi pct. 4.8).

Cu toate acestea, după utilizarea SARCLISA, au fost observate și reacții grave la administrarea perfuziei, inclusiv reacții anafilactice severe.

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, 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 până la un grad ≤ 1 , persistă sau se agravează în pofida administrării de 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 Isa-Pd, neutropenia a apărut ca un rezultat anormal la analize la 96,1% dintre pacienți și ca reacție adversă⁽¹⁾ la 46,7% dintre pacienți, neutropenia de gradul 3-4 fiind raportată ca un rezultat anormal la analize la 84,9% dintre pacienți și ca reacție adversă la 45,4% dintre pacienți. Complicațiile neutropenice au fost observate la 30,3% dintre pacienți, inclusiv 11,8% cu neutropenie febrilă și 25,0% cu infecții neutropenice. La pacienții tratați cu Isa-Kd, neutropenia a apărut ca un rezultat anormal la analize la 54,8% dintre pacienți și ca reacție adversă⁽¹⁾ la 4,5% dintre pacienți, neutropenia de gradul 3-4 fiind raportată ca un rezultat anormal la analize la 19,2% dintre pacienți (cu 17,5% grad 3 și 1,7% grad 4) și ca reacție adversă la 4,0% dintre pacienți. Complicațiile neutropenice au fost observate la 2,8% dintre pacienți, inclusiv 1,1% cu neutropenie febrilă și 1,7% cu infecții neutropenice (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).

(1) Valorile la analizele de hematologie au fost înregistrate ca reacții adverse numai dacă au condus la întreruperea tratamentului și/sau la modificarea dozei și/sau au întrunit un criteriu de gravitate.

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 și antivirale.

A doua neoplazie malignă primară

În ICARIA-MM, a doua neoplazie malignă primară (DNMP) a fost raportată la 6 pacienți (3,9%) tratați cu Isa-Pd și la 1 pacient (0,7%) tratat cu Pd și a inclus neoplasm cutanat la 4 pacienți tratați cu Isa-Pd și la 1 pacient tratat cu Pd (vezi pct. 4.8). Pacienții au continuat tratamentul după rezecția neoplasmului cutanat. În IKEMA, a doua neoplazie malignă primară a fost raportată la 13 pacienți (7,3%) tratați cu Isa-Kd și la 6 pacienți (4,9%) tratați cu Kd. A doua neoplazie malignă primară a constat în neoplasme cutanate la 9 pacienți (5,1%) tratați cu Isa-Kd și la 3 pacienți (2,5%) tratați cu Kd și în tumori solide, altele decât neoplasmul cutanat, la 5 pacienți (2,8%) tratați cu Isa-Kd și la 4 pacienți (3,3%) tratați cu Kd. Un pacient (0,6%) în grupul cu Isa-Kd și un pacient (0,8%) în grupul cu Kd au avut atât neoplasm cutanat, cât și tumori solide, altele decât neoplasmul cutanat (vezi pct. 4.8). Pacienții cu neoplasm cutanat au continuat tratamentul după rezecția neoplasmului cutanat. Tumorile solide, altele decât neoplasmul cutanat, au fost diagnosticate în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului la 3 pacienți (1,7%) tratați cu Isa-Kd și la 2 pacienți (1,6%) tratați cu Kd. Incidența generală a DNMP la toți pacienții expuși la SARCLISA este 3,6%. 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 Isa-Pd, 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. În brațul cu Isa-Kd, din cei 27 pacienți identificați cu o potențială interferență și testați prin spectrometrie de masă la nivelul de sensibilitate al testului de imunofixare (25 mg/dl), 15 pacienți cu răspuns incomplet (non-CR), conform Comitetului independent de evaluare a răspunsului (*Independent Response Committee*, IRC), nu au prezentat proteina mielomatoasă M reziduală detectabilă. Dintre acești 15 pacienți, 11 pacienți au avut celule plasmatice <5% în măduva osoasă. Acest lucru indică faptul că alți 11 pacienți din cei 179 pacienți tratați cu Isa-Kd (6,1%) ar putea avea un răspuns complet sub formă de cel mai bun răspuns care să conducă la o frecvență potențială a răspunsului complet de 45,8% (vezi pct. 4.5).

Vârșnici

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 sau carfilzomib, sau *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 ditiotritol (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 tratate 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

În ICARIA-MM, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) sunt neutropenie (46,7%), reacții la administrarea perfuziei (38,2%), pneumonie (30,9%), infecții ale tractului respirator superior (28,3%), diaree (25,7%) și bronșită (23,7%). Reacțiile adverse grave au apărut la 61,8% dintre pacienții tratați cu Isa-Pd. Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt pneumonia (25,7%) și neutropenia febrilă (6,6%). Întreruperea definitivă a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost raportată la 7,2% dintre pacienții tratați cu Isa-Pd. Reacțiile adverse cu evoluție letală în timpul tratamentului au fost raportate la 7,9% dintre pacienții tratați cu Isa-Pd (acelea care au apărut la mai mult de 1% dintre pacienți au fost pneumonie, care a apărut la 1,3% dintre pacienți, și alte infecții, care au apărut la 2,0% dintre pacienți).

În IKEMA, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) sunt reacții la administrarea perfuziei (45,8%), hipertensiune arterială (36,7%), diaree (36,2%), infecții ale tractului respirator superior (36,2%), pneumonie (28,8%), fatigabilitate (28,2%), dispnee (27,7%), insomnie (23,7%), bronșită (22,6%) și dureri de spate (22,0%). Reacțiile adverse grave au apărut la 59,3% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd. Cea mai frecventă reacție adversă gravă este pneumonia (21,5%). Întreruperea definitivă a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost raportată la 8,5% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd. Reacțiile adverse cu evoluție letală, apărute în timpul tratamentului, au fost raportate la 3,4% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd (acelea care au apărut la mai mult de 1% dintre pacienți au fost pneumonie și insuficiență cardiacă, ambele apărând la 1,1% dintre pacienți).

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.

În studiul ICARIA-MM, reacțiile adverse au fost raportate de la cei 152 pacienți cărora li s-a administrat Isa-Pd cu o durată mediană de expunere de 41 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Tabelul 3^a – Reacții adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu tratați cu isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (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 ^{b c}	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	Frecvent	4 (2,6)	2 (1,3)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^d	Foarte frecventă	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenie febrilă	Foarte frecventă	18 (11,8)	18 (11,8)
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^e	Mai puțin frecventă	5 (0,3%)	5 (0,3%)
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 la administrarea perfuziei ^c	Foarte frecventă	58 (38,2)	4 (2,6)

^a În tabelul 3 sunt raportate doar reacțiile adverse apărute la administrarea tratamentului. În tabelul 5 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 bacteriană, infecție cu *H. influenzae*, infecție pulmonară, pneumonie fungică și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*.

^c Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

^d Valorile testelor hematologice de laborator au fost înregistrate ca reacții adverse apărute la administrarea tratamentului, doar dacă acestea determinat întreruperea tratamentului și/sau modificarea dozei sau au întrunit un criteriu de gravitate.

^e Pe baza studiilor clinice pentru indicația de mielom multiplu.

* Fără gradul 4

Reacțiile adverse au fost raportate la cei 177 pacienți cărora li s-a administrat Isa-Kd cu o durată mediană de expunere de 80,0 săptămâni în studiul IKEMA (vezi pct. 5.1).

Tabelul 4^a – Reacții adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu tratați cu isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (IKEMA)

Termenul preferat pentru clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%) (N=177)	
			Oricare grad	Gradul ≥3
Infecții și infestări	Pneumonie ^{b c}	Foarte frecventă	28,8%	20,9
	Infecție a tractului respirator superior*	Foarte frecventă	36,2%	3,4%
	Bronșită *	Foarte frecventă	22,6%	2,3%
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială*	Foarte frecventă	36,7%	20,3%
Tumori benigne, maligne și nespecificate, (incluzând chisturi și polipi)	Neoplasm cutanat*	Frecventă	5,1%	0,6%
	Tumori solide, altele decât neoplasmul cutanat	Frecventă	3,4 %	1,7%
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^d	Frecventă	4,5%	4,0%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^e	Mai puțin frecventă	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Foarte frecventă	27,7%	5,1%
	Tuse*	Foarte frecventă	19,8%	0%
Tulburări gastrointestinale	Diaree*	Foarte frecventă	36,2%	2,8%
	Vărsături*	Foarte frecventă	15,3%	1,1%
Afecțiuni generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate*	Foarte frecventă	28,2%	3,4%
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții la administrarea perfuziei ^{c*}	Foarte frecventă	45,8%	0,6%

^a În tabelul 4, sunt raportate doar reacțiile adverse apărute la administrarea tratamentului. În tabelul 6, sunt raportate rezultatele testelor hematologice de laborator.

^b Termenul pneumonie grupează următorii termeni: pneumonie atipică, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie gripală, penumonie cu *Legionella*, pneumonie streptococică, pneumonie virală și sepsis pulmonar.

^c Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

^d Valorile testelor hematologice de laborator au fost înregistrate ca reacții adverse apărute la administrarea tratamentului, doar dacă acestea au determinat întreruperea tratamentului și/sau modificarea dozei sau au întrunit un criteriu de gravitate.

^e Pe baza studiilor clinice pentru indicația de mielom multiplu.

* Fără gradul 4 sau 5.

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 4 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 Isa-Pd.

În IKEMA, reacțiile la administrarea perfuziei au fost raportate la 81 pacienți (45,8%) tratați cu Isa-Kd. Reacțiile la administrarea perfuziei, de gradul 1, au fost raportate la 13,6%, de gradul 2 la 31,6% și de gradul 3 la 0,6% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd. Toate reacțiile la administrarea perfuziei au fost reversibile și s-au remis în aceeași zi în 73,8% din episoadele la pacienții cu Isa-Kd și în mai mult de 2 zile în 2,5% din episoadele la pacienții cu Isa-Kd. Semnele și simptomele reacțiilor la administrarea perfuziei, de gradul 3, au inclus dispnee și hipertensiune arterială. Incidența pacienților cu întreruperi ale perfuziei cu isatuximab din cauza reacțiilor la administrarea perfuziei a fost de 29,9%. Intervalul de timp median până la întreruperea perfuziei cu isatuximab a fost de 63 minute. Isatuximab a fost întrerupt la 0,6% dintre pacienți din cauza reacțiilor la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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 Isa-Pd față de 16,1% în grupul de tratament cu Pd și de gradul 4 la 3,3% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd, comparativ cu 2,7% în grupul de tratament cu Pd. S-au raportat cazuri de întrerupere a tratamentului ca urmare a infecției la 2,6% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd, comparativ cu 5,4% în grupul cu tratament cu Pd. Infecțiile letale au fost raportate la 3,3% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd și la 4,0% în grupul cu tratament cu Pd. În IKEMA, incidența infecțiilor de gradul 3 sau mai mare a fost de 38,4%. Pneumonia a fost cea mai frecvent raportată infecție severă, cea de gradul 3 fiind raportată la 15,8% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 10,7% din grupul cu Kd, iar cea de gradul 4 la 3,4% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 2,5% din grupul cu Kd. Tratamentul a fost întrerupt din cauza infecției la 2,8% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 4,9% din grupul cu Kd. Infecțiile letale au fost raportate la 2,3% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 0,8% din grupul cu Kd (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

În IKEMA, insuficiența cardiacă (inclusiv insuficiența cardiacă, insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența cardiacă acută, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența ventriculară stângă și edemul pulmonar) a fost raportată la 7,3% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd (4,0% cu gradul ≥ 3) și la 6,6% dintre pacienții din grupul cu Kd (4,1% cu gradul ≥ 3). Insuficiența cardiacă gravă a fost observată la 4,0% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 3,3% dintre pacienții din grupul cu Kd. Insuficiența cardiacă cu evoluție letală în timpul tratamentului a fost raportată la 1,1% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și nu a fost raportată în grupul cu Kd (vezi informațiile actuale de prescriere pentru carfilzomib).

Tabelul 5 – Anomalii ale testelor hematologice de laborator la pacienți tratați cu isatuximab asociat cu pomalidomidă și dexametazonă, comparativ cu pomalidomidă și dexametazonă (studiul ICARIA-MM)

Parametru de laborator	SARCLISA + pomalidomidă + dexametazonă n (%) (N=152)			Pomalidomidă + dexametazonă 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.

Tabelul 6 – Anomalii ale testelor hematologice de laborator la pacienți tratați cu isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, comparativ cu carfilzomib și dexametazonă (IKEMA)

Parametru de laborator	SARCLISA + carfilzomib + dexametazonă (N=177)			Carfilzomib + dexametazonă (N=122)		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4
Anemie	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenie	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Limfopenie	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Trombocitopenie	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Numitorul utilizat pentru calculul procentual este numărul de pacienți cu cel puțin o evaluare a testului de laborator în perioada de observare analizată.

Imunogenitate

Pe parcursul a 9 studii clinice efectuate la pacienți cu mielom multiplu (MM), cărora li s-a administrat isatuximab ca monoterapie, precum și în asocieri terapeutice, inclusiv ICARIA-MM și IKEMA (N = 1018), incidența anticorpilor anti-medicament apăruti la tratament a fost 1,9%. 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:

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.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

În studiile clinice nu există experiență privind supradozajul cu isatuximab. 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 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/sau 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 (Isa-Pd, 154 pacienți), fie tratament cu pomalidomidă și dexametazonă (Pd, 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 (oral/intravenos) în doză 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 Isa-Pd, comparativ cu 24,0 săptămâni pentru grupul cu Pd.

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 Isa-Pd.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 7, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în figurile 1 și 2:

Tabelul 7 - Eficacitatea SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă versus pomalidomidă și dexametazonă în tratamentul mielomului multiplu (analiză în intenție-de-tratament)

Criteriu final de evaluare	SARCLISA + pomalidomidă + dexametazonă N =154	Pomalidomidă + dexametazonă 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		
Responsivi (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 (<i>Stringent Complete Response</i> , sCR) + Răspuns complet (<i>Complete Response</i> , CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Răspuns parțial foarte bun (<i>Very Good Partial Response</i> , VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Răspuns parțial (<i>Partial Response</i> , 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 evaluate 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, utilizând criteriile 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 utilizând criteriile de răspuns IMWG.

^e Estimat cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.

^f Durata răspunsului a fost determinată la pacienții care au obținut un răspuns ≥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 prin transformarea log-log a funcției de supraviețuire și metodele Brookmeyer și Crowley.

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

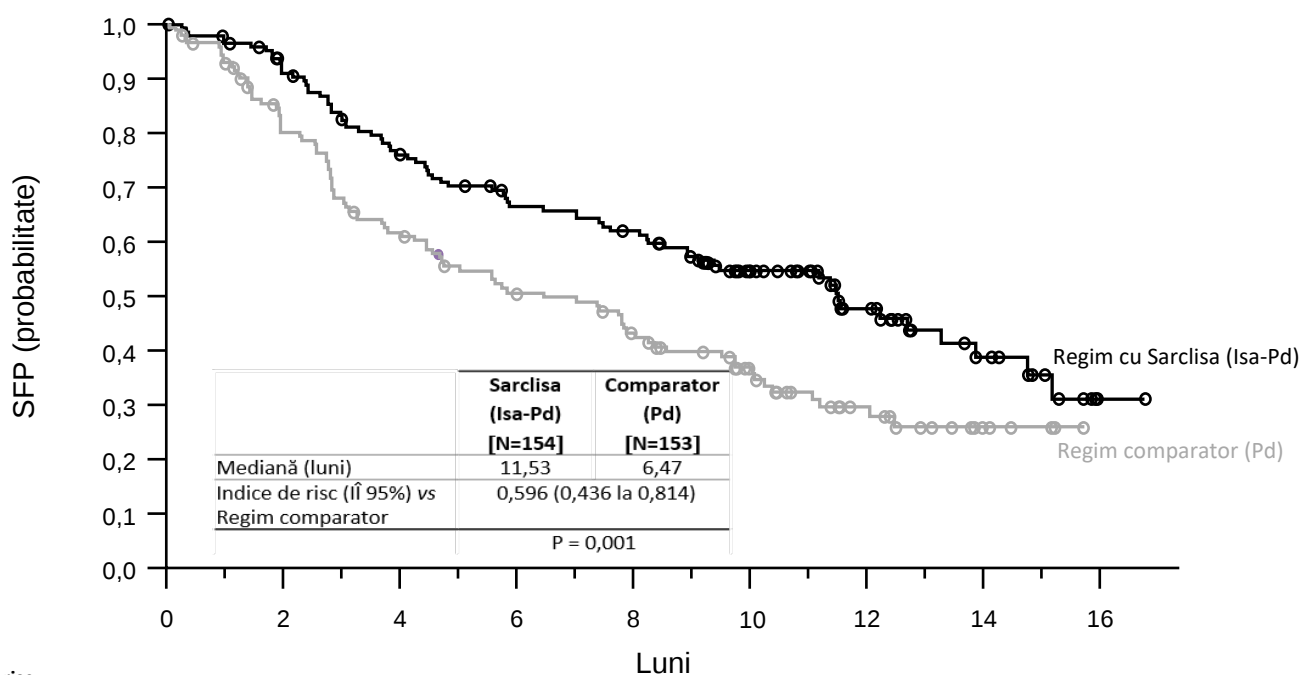
NR: parametrul nu a fost atins

La pacienții cu risc citogenetic ridicat (evaluare la nivelul laboratorului central), valoarea mediană a SFP a fost 7,49 (Î 95%: 2,628 până la NC) în grupul cu Isa-Pd și 3,745 (Î 95%: 2,793 până la 7,885) în grupul cu Pd (Indice de risc, Hazard ratio HR = 0,655; Î 95%: 0,334 până la 1,283). S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP în grupul cu Isa-Pd la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (HR = 0,479; Î 95%: 0,242 până la 0,946), aflați în stadiul III conform SIS la intrarea în studiu (HR = 0,635; Î 95%: 0,363 până la 1,110), cu valoare inițială a Clearance-ului creatininei < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; Î 95%: 0,297 până la 0,847), cu > 3 linii anterioare de tratament (HR = 0,590; Î 95%: 0,356 până la 0,977), la pacienții refractari la tratamentul anterior cu lenalidomidă (HR = 0,593; Î 95%: 0,431 până la 0,816) sau inhibitor de proteazom (HR = 0,578; Î 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; Î 95%: 0,436 până la 0,828).

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a concluziona cu privire la eficacitatea schemei terapeutice cu Isa-Pd la pacienții tratați anterior cu daratumumab (1 pacient în brațul de tratament cu isatuximab și niciun pacient din brațul de tratament comparator).

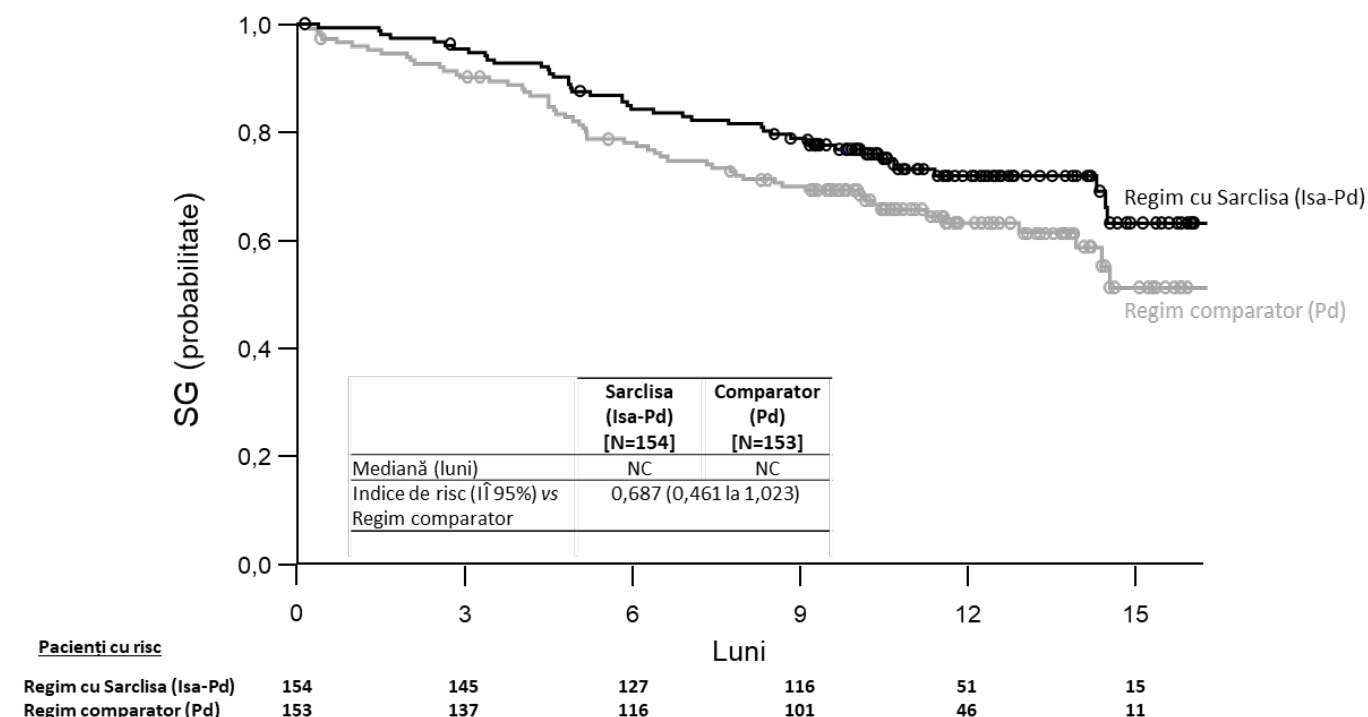
Valoarea mediană a intervalului de timp până la primul răspuns la tratament, în cazul pacienților respondenți, a fost 35 de zile în grupul de tratament cu Isa-Pd față de 58 de zile în grupul cu Pd. Cu o durată mediană de urmărire de 11,56 luni în grupul de tratament cu Isa-Pd și de 11,73 luni în grupul cu Pd, 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 (Î 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				Luni					
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 și siguranța în comparație cu ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Eficacitatea și siguranța SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă au fost evaluate în IKEMA (EFC15246), un studiu multicentric, multinațional, randomizat, deschis, cu 2 brațe, de fază III, efectuat la pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar. Pacienților li s-au administrat una până la trei terapii anterioare. Au fost excluși pacienții cu boală refractară primară, care au fost tratați anterior cu carfilzomib sau care au fost refractari la tratamentul anterior cu anticorpi monoclonali anti-CD38.

Un total de 302 pacienți au fost randomizați într-un raport de 3:2 pentru a li se administra fie SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd, 179 pacienți), fie carfilzomib și dexametazonă (Kd, 123 pacienți). Tratamentul a fost administrat în ambele grupuri în cicluri de 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. SARCLISA 10 mg/kg a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă săptămânal în primul ciclu și, ulterior, la interval de două săptămâni. Carfilzomib a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 20 mg/m² în zilele 1 și 2; 56 mg/m² în zilele 8, 9, 15 și 16 ale ciclului 1; și în doză de 56 mg/m² în zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16 pentru ciclurile ulterioare ale fiecărui ciclu de 28 zile. Dexametazona (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile) în doză de 20 mg a fost administrată în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 pentru fiecare ciclu de 28 de zile.

În general, caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacientului a fost de 64 ani (interval 33-90), 8,9% dintre pacienți având ≥75 ani. Scorul ECOG PS a fost 0 la 53,1% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la

59,3% din grupul cu Kd, 1 la 40,8% din grupul cu Isa-Kd și la 36,6% din grupul cu Kd, și 2 la 5,6% din grupul cu Isa-Kd și la 4,1% din grupul cu Kd, și 3 la 0,6% din grupul cu Isa-Kd și la 0% din grupul cu Kd. Proportia pacienților cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) <60 ml/min și 1,73 m²) a fost de 24,0% în grupul cu Isa-Kd, față de 14,6% în grupul cu Kd. La intrarea în studiu, stadiul conform Sistemului internațional de stadializare (*International Staging System* - ISS) a fost I la 53,0%, II la 31,1% și III la 15,2% dintre pacienți. La intrarea în studiu, stadiul conform ISS revizuit (*Revised ISS* - R-ISS) a fost I la 25,8%, II la 59,6% și III la 7,9% dintre pacienți. În general, 24,2% dintre pacienți au avut anomalii cromozomiale cu risc crescut la intrarea în studiu; del(17p), t(4;14), t(14;16) au fost prezente la 11,3%, 13,9% și, respectiv, 2,0% dintre pacienți. În plus, câștigul(1q21) a fost prezent la 42,1% dintre pacienți.

Numărul median de linii anterioare de tratament a fost de 2 (interval 1-4), cu 44,4% dintre pacienți cărora li s-a administrat 1 linie anterioară de tratament. Global, 89,7% dintre pacienți au fost tratați anterior cu inhibitori de proteazom, 78,1% au fost tratați anterior cu imunomodulatoare (inclusiv 43,4% care au fost tratați anterior cu lenalidomidă) și 61,3% au fost tratați anterior prin transplant de celule stem. Global, 33,1% dintre pacienți au fost refractari la inhibitori ai proteazei administrați anterior, 45,0% au fost refractari la imunomodulatoarele administrate anterior (inclusiv 32,8% refractari la lenalidomidă), iar 20,5% au fost refractari atât la un inhibitor de proteazom, cât și la un imunomodulator.

Durata mediană a tratamentului a fost de 80,0 săptămâni pentru grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 61,4 săptămâni pentru grupul cu Kd.

Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost criteriul final principal de evaluare a eficacității în IKEMA. Ameliorarea SFP a reprezentat o scădere cu 46,9% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu Isa-Kd, comparativ cu pacienții tratați cu Kd.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 8, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP sunt prezentate în figura 3:

Tabelul 8: Eficacitatea SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, comparativ cu carfilzomib și dexametazonă în tratamentul mielomului multiplu (analiza în intenție de tratament)

Criteriu final de evaluare	SARCLISA + carfilzomib + dexametazonă N =179	Carfilzomib + dexametazonă N = 123
Supraviețuire fără progresie a bolii^a Mediană (luni) [ÎÎ 95%] Indice de risc ^b [ÎÎ 95%] valoare p (test log-rank stratificat) ^b	NR [NR -NR] 0,531 [0,318-0,889]	19,15 [15,77-NR] 0,0013
Rată generală de răspuns^c Responsivi (sCR+CR+VGPR+PR) [ÎÎ 95%] ^d valoare p (test Cochran-Mantel- Haenszel stratificat) ^b Răspuns complet (<i>Complete response</i> , CR) Răspuns parțial foarte bun (<i>Very Good Partial Response</i> , VGPR) Răspuns parțial (<i>Partial Response</i> , PR)	86,6% [0,8071-0,9122] 0,3859 39,7% 33,0% 14,0%	82,9% [0,7509-0,8911] 27,6% 28,5% 26,8%
VGPR sau superior (sCR+CR+VGPR) [ÎÎ 95%] ^d valoare p (test Cochran-Mantel- Haenszel stratificat) ^{b e} CR^f [ÎÎ 95%] ^d	72,6% [0,6547-0,7901] 0,0021 39,7% [0,3244-0,4723]	56,1% [0,4687-0,6503] 27,6% [0,1996 până la 0,3643]
Rată negativă a bolii minime reziduale^g [ÎÎ 95%] ^d valoare p (test Cochran-Mantel- Haenszel stratificat) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688] 0,0008	13,0% [0,0762-0,2026]
Durata răspunsului^h *(PR sau superior) Mediană în luni [ÎÎ 95%] ⁱ Indice de risc ^b [ÎÎ 95%]	NR [NR-NR] 0,425 [0,269-0,672]	NR [14,752-NR]

^a Rezultatele privind SFP au fost evaluate de un Comitet independent pentru evaluarea răspunsului la tratament, pe baza datelor privind proteina M colectate de laboratorul central și a evaluării imagistice radiologice efectuate la nivel central, utilizând criteriile Grupului internațional de lucru pentru mielom (*International Myeloma Working Group*, IMWG).

^b Stratificat în funcție de numărul de linii de tratament utilizate anterior (1 față de >1) și R-ISS (I sau II față de III față de neclasificate), prin intermediul tehnologiei cu răspuns interactiv (*Interactive Response Technology*, IRT).

^c sCR, CR, VGPR și PR au fost evaluate de IRC utilizând criteriile de răspuns IMWG.

^d Estimat cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.

^e Valoare p nominală.

^f CR care urmează să fie testat în cadrul analizei finale.

^g Pe baza unui nivel de sensibilitate de 10⁻⁵ prin secvențiere de nouă generație în populația ITT.

^h Pe baza pacienților responsivi din populația ITT. Estimate Kaplan-Meier pentru durata răspunsului.

ⁱ ÎÎ pentru estimatele Kaplan-Meier sunt calculate prin transformarea log-log a funcției de supraviețuire și metodele Brookmeyer și Crowley.

* Data limită este 7 februarie 2020. Durata mediană a perioadei de urmărire = 20,73 luni. Indice de risc (HR) <1 favorizează brațul cu Isa-Kd.
NR: parametrul nu a fost atins.

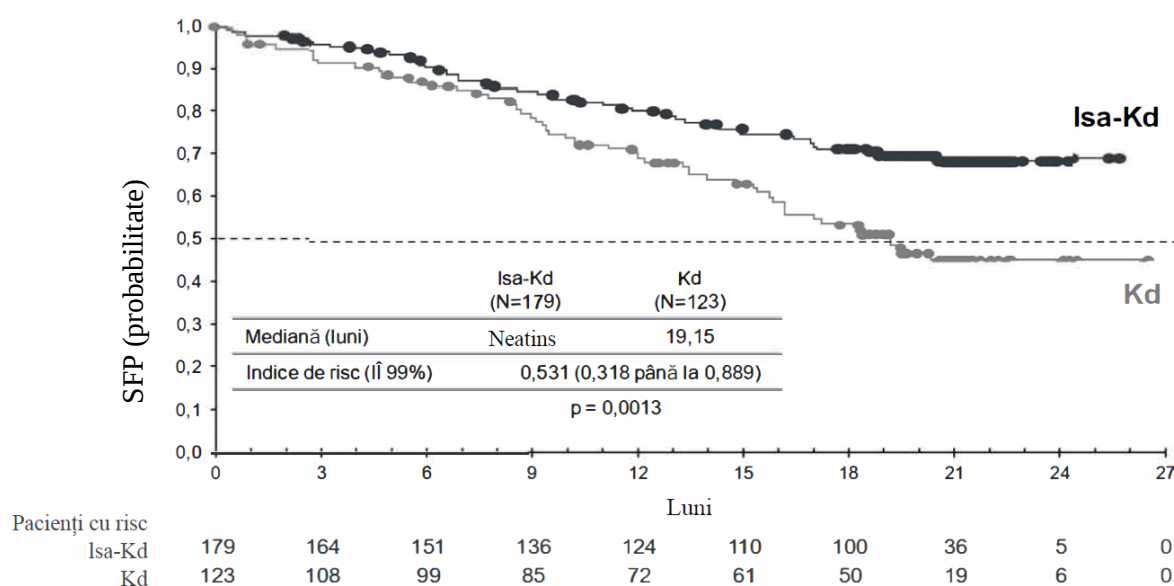
Îmbunătățirile SFP în grupul cu Isa-Kd au fost observate la pacienții cu citogenetică cu risc crescut (evaluare de către laboratorul central, HR = 0,724; ÎI 95%: 0,361 până la 1,451), cu câștig(1q21) al unei anomalii cromozomiale (HR = 0,569; ÎI 95%: 0,330 până la 0,981), ≥65 ani (HR =0,429; ÎI 95%: 0,248 până la 0,742), cu RFG de referință (MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*, modificarea dietei în boala renală) < 60 ml/min și 1,73 m² (HR =0,273; ÎI 95%: 0,113 până la 0,660), cu >1 linie anterioară de tratament (HR =0,479; ÎI 95%: 0,294 până la 0,778), cu stadiul III conform sistemului internațional de stadializare la intrarea în studiu (HR=0,650; ÎI 95% : 0,295 până la 1,434) și la pacienții refractari la tratamentul anterior cu lenalidomidă (HR=0,598; ÎI 95%: 0,339 până la 1,055).

La analiza sensibilității fără cenzurare, pentru tratament suplimentar împotriva mielomului, SFP mediană nu a fost atinsă (*not reached*, NR) în grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 19,0 luni (ÎI 95%: 15,38 până la NR) în grupul cu Kd (HR=0,572; ÎI 99% : 0,354 până la 0,925, p=0,0025).

Sunt disponibile date insuficiente pentru a concluziona asupra eficacității Isa-Kd la pacienții tratați anterior cu daratumumab (1 pacient în brațul cu isatuximab și niciun pacient în brațul cu comparator).

Durata de timp mediană până la primul răspuns a fost de 1,08 luni în grupul cu Isa-Kd și de 1,12 luni în grupul cu Kd. Cu o durată de urmărire mediană de 20,73 luni, 17,3% pacienți din brațul cu Isa-Kd și 20,3% pacienți din brațul cu Kd au decedat.

Figura 3 – Curbele Kaplan-Meier ale PFS – populația ITT – IKEMA (evaluare de către IRC)



Data limită = 07 februarie 2020

Între pacienții cu RFG (MDRD) <50 ml/min și 1,73 m² la momentul inițial, răspunsul renal complet (≥60 ml/min și 1,73 m² la ≥1 evaluare după momentul inițial) a fost observat la 52,0% (13/25) dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 30,8% (4/13) din grupul cu Kd. Răspunsul renal complet susținut (≥60 zile) a apărut la 32,0% (8/25) dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 7,7% (1/13) din grupul cu Kd. La cei 4 pacienți din grupul cu Isa-Kd și la cei 3 pacienți din grupul cu Kd cu insuficiență renală severă la momentul inițial (RFG (MDRD) >15 până la <30 ml/min și 1,73 m²), răspunsul renal minim (≥30 până la <60 ml/min și 1,73 m² la ≥1 evaluare după momentul inițial) a fost observat la 100% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 33,3% dintre pacienții din grupul cu Kd.

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 18 săptămâni, cu o acumulare plasmatică de 3,1 ori mai mare.

În ICARIA-MM, un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar, tratați cu isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, valoarea medie (coeficient de variație%) a concentrației plasmatice maxime prezise C_{max} și valoarea ASC la starea de echilibru 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. În IKEMA, studiul clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar, tratați cu isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, valoarea medie (coeficient de variație %) a concentrației plasmatice maxime prezise C_{max} și valoarea ASC la starea de echilibru au fost de 655 $\mu\text{g/ml}$ (30,8%) și, respectiv, 159000 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (37,1%).

Farmacocinetica isatuximab și a pomalidomidei, sau a isatuximab și a carfilzomib 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

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației care a utilizat date provenite de la 476 pacienți, eliminarea isatuximabului a crescut cu creșterea greutății corporale, ceea ce susține stabilirea dozelor pe baza 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 ml/min și $1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe}$ < 90 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), 163 pacienți cu insuficiență renală moderată (30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe}$ < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și 12 pacienți cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). 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 (15°C - 25°C).

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 concentrat SARCLISA trebuie îndepărtat dintr-o pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu sau soluție de glucoză 5%.
- Volumul adecvat de concentrat SARCLISA trebuie extras din flaconul SARCLISA 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, polibutadienă (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 soluția perfuzabilă de SARCLISA 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

Iunie 2021

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 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 acesteia 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).

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

Înainte de utilizarea SARCLISA în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu autoritatea competentă națională asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuire și a oricăror alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop:

- creșterea gradului de conștientizare a riscului de influențare a rezultatelor privind tipizarea sângelui (antigen minor) (test Coombs indirect pozitiv) și posibilele sale consecințe clinice adverse pentru pacient;
- oferirea de îndrumări cu privire la modul de gestionare a acestuia și;
- la întărirea comunicării dintre profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pacienți și la schimbul de informații fiabile și prompte.

DAPP se asigură că, în fiecare Stat Membru în care este comercializat SARCLISA, tuturor PDS despre care se anticipează că urmează să prescrie/elibereze SARCLISA și băncilor de sânge/centrelor de transfuzie li se furnizează următorul pachet educațional care urmează să fie distribuit prin intermediul organismelor profesionale:

- Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății și băncile de sânge
- Cardul pacientului (pentru PDS care prescriu/eliberează SARCLISA)

1. MATERIAL EDUCAȚIONAL PENTRU PDS ȘI BÂNCILE DE SÂNGE:

Materialul educațional pentru PDS și centrele de transfuzii va conține următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
- Broșura pentru PDS și băncile de sânge
- Cardul pacientului

1.1 Broșură pentru profesioniștii din domeniul sănătății și băncile de sânge

Broșura pentru PDS și băncile de sânge va conține următoarele informații cheie:

Informații relevante privind problema de siguranță „Influențarea rezultatelor privind tipizarea sângelui (antigen minor) (testul Coombs indirect pozitiv)”:

- Isatuximab fixat pe eritrocite poate masca detectarea anticorpilor la antigenele minore din serul pacientului.
- Determinarea grupei sanguine ABO și a tipului de Rh ale 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 pacientului timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului.

- Metodele de diminuare a interferenței includ tratarea eritrocitelor reactive cu ditiotritol (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 RCP.
- PDS trebuie instruiți cu privire la necesitatea de a înmâna pacienților cardul pacientului și de a-i sfătui să consulte prospectul.

1.2 Cardul pacientului

Cardul pacientului va conține următoarele informații sumare și concise privind riscul de „Influențare a rezultatelor la tipizarea sângelui (antigen minor) (testul Coombs indirect pozitiv)” 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 influențare a rezultatelor la tipizarea sângelui (antigen minor) (test Coombs indirect pozitiv), 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 concentrat pentru soluție perfuzabilă
isatuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat 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 concentrat pentru soluție perfuzabilă
isatuximab
Administrare intravenoasă

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 20 mg/ml concentrat 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 se administrează 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 natural de apărare a organismului (sistemul imunitar) 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 pentru mielom multiplu.

Este utilizat împreună cu alte două asocieri de medicamente:

- pomalidomidă și dexametazonă sau
- carfilzomib 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 trebuie să vi se administreze 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 și pot fi grave. 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. De asemenea, este posibil să vă oprească temporar perfuzia, 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.

Probleme cu inima

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a utiliza Sarclisa în asociere cu carfilzomib și dexametazonă dacă aveți probleme cu inima sau dacă ați luat vreodată un medicament pentru inimă. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți dificultăți la respirație, tuse sau umflare a picioarelor.

Risc de apariție a unor tipuri noi de cancer

Tipuri noi de cancer au apărut la pacienți în timpul tratamentului cu Sarclisa, atunci când a fost administrat împreună cu pomalidomidă și dexametazonă sau cu carfilzomib și dexametazonă. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor monitoriza pentru apariția de tipuri noi de cancer în timpul tratamentului.

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.

Înainte să vi se administreze Sarclisa, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați luat vreodată un medicament pentru inimă.

Sarclisa este utilizat împreună cu alte două asocieri de medicamente pentru tratamentul mielomului multiplu:

- pomalidomidă și dexametazonă sau
- carfilzomib și dexametazonă.

Pentru informații referitoare la celelalte medicamente utilizate împreună cu Sarclisa, 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, Sarclisa 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 Sarclisa.

3. Cum vi se administrează 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 vor 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, fie cu pomalidomidă și dexametazonă, fie cu carfilzomib 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 interval de 2 săptămâni – în zilele 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 (antihistaminice)
- medicamente pentru scăderea inflamației (corticosteroizi)
- medicamente care reduc durerea și febra

Dacă omiteți administrarea unei doze 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

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că 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.

Semne severe de reacție adversă la administrarea perfuziei includ:

- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- senzație de lipsă de aer
- reacție alergică gravă (reacție anafilactică care afectează până la 1 din 100 de persoane), cu dificultăți la respirație și umflare a feței, gurii, gâtului, buzelor sau limbii.

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

- senzație de lipsă de aer
- tuse
- frisoane
- greață

De asemenea, este posibil să aveți și alte reacții adverse în timpul perfuziei. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot 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.

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

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 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
- greață
- febră însoțită de scădere severă a numărului unor celule albe în sânge (neutropenie febrilă) (vezi pct. 2 pentru detalii suplimentare)
- vărsături
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- oboseală (fatigabilitate)

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane):

- probleme cu inima, care se pot manifesta sub formă de dificultăți la respirație, tuse sau umflare a picioarelor, atunci când Sarclisa se administrează împreună cu carfilzomib și dexametazonă
- poftă de mâncare scăzută
- scădere în greutate
- ritm neregulat al bătăilor inimii (fibrilație atrială)

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 concentrat conține isatuximab 20 mg.
- Fiecare flacon cu concentrat conține isatuximab, fie 100 mg în 5 ml de concentrat, fie 500 mg în 25 ml de concentrat.
- 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 un concentrat pentru soluție perfuzabilă. 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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Sanofi S.p.A
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe 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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în iunie 2021.

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 de SARCLISA sunt destinate numai 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.

Prepararea și administrarea SARCLISA

- Calculați doza (exprimată în mg) necesară de concentrat SARCLISA 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 concentratul SARCLISA înainte de diluare, pentru a vă asigura că nu conține particule și că nu prezintă modificări de culoare.
- Îndepărtați volumul de diluant egal cu volumul necesar de concentrat SARCLISA dintr-o pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5%.
- Extrageți volumul corespunzător de concentrat SARCLISA din flaconul SARCLISA și diluați-l 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).
- 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 păstrare în cursul utilizării și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 de ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluția a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.
- Nu este necesară protecția împotriva luminii pentru punga de perfuzie pregătită într-un mediu cu lumină artificială standard.
- A nu se administra soluția perfuzabilă de SARCLISA concomitent cu alte medicamente în aceeași linie de 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.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru isatuximab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile privind reacțiile anafilactice, provenite din studii clinice și cazuri spontane, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între administrarea isatuximab și apariția reacției anafilactice este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin isatuximab trebuie modificate corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru isatuzimab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin isatuximab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.