

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de isatuximab.

Cada vial contiene 100 mg de isatuximab en 5 ml de concentrado (100 mg/5 ml).

Cada vial contiene 500 mg de isatuximab en 25 ml de concentrado (500 mg/25 ml).

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) derivado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) producido a partir de una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino, CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SARCLISA está indicado:

- en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (ver sección 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

SARCLISA se debe administrar por un profesional sanitario, en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación.

Premedicación

Se debe administrar premedicación antes de la perfusión de SARCLISA con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la perfusión:

- Dexametasona 40 mg oral o intravenosa (o 20 mg oral o intravenosa para pacientes ≥ 75 años): cuando se administra en combinación con isatuximab y pomalidomida,

Dexametasona 20 mg (vía intravenosa los días de perfusiones de isatuximab y/o carfilzomib, y oral los demás días): cuando se administra en combinación con isatuximab y carfilzomib.

- Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral (o equivalente).

- Difenhidramina 25 mg a 50 mg intravenosa u oral (o equivalente [por ejemplo, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). La vía intravenosa es la preferida para al menos las 4 primeras perfusiones.

La dosis de dexametasona (oral o intravenosa) recomendada anteriormente corresponde a la dosis total que se administrará solo una vez antes de la perfusión, como parte de la premedicación y el tratamiento principal, antes de la administración de isatuximab y pomalidomida y antes de la administración de isatuximab y carfilzomib.

Los agentes de premedicación recomendados se deben administrar 15-60 minutos antes de comenzar la perfusión de SARCLISA. Los pacientes que no experimentan una reacción a la perfusión en sus primeras 4 administraciones de SARCLISA pueden reconsiderar la necesidad de continuar la premedicación posterior.

Manejo de la neutropenia

Se debe considerar el uso de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF) para mitigar el riesgo de neutropenia. En caso de neutropenia de grado 4, la administración de SARCLISA se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos mejore hasta al menos $1,0 \times 10^9/l$ (ver sección 4.4).

Prevención de la infección

Se pueden considerar durante el tratamiento la profilaxis antibacteriana y antiviral (como la profilaxis del herpes zóster) (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de SARCLISA es 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) o en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) de acuerdo con la pauta de la Tabla 1:

Tabla 1: Pauta de dosificación de SARCLISA en combinación con pomalidomida y dexametasona o en combinación con carfilzomib y dexametasona

Ciclo	Pauta de dosificación
Ciclo 1	Días 1, 8, 15 y 22 (semanalmente)
Ciclo 2 y posteriores	Días 1, 15 (cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consiste en un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, ver sección 5.1 y la respectiva ficha técnica actual.

La pauta de administración se debe seguir cuidadosamente. Si se omite una dosis planificada de SARCLISA, administre la dosis lo antes posible y ajuste el programa de tratamiento en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Ajustes de dosis

No se recomienda la reducción de la dosis de SARCLISA.

Se deben realizar ajustes en la administración si los pacientes experimentan reacciones a la perfusión (ver "Método de administración" a continuación).

Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, se debe considerar la respectiva ficha técnica actual.

Poblaciones especialesPacientes de edad avanzada

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional y los datos clínicos, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave incluida la enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave son limitados (ver sección 5.2), pero no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SARCLISA en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

SARCLISA se administra por vía intravenosa. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Velocidades de perfusión

Tras la dilución, la perfusión de SARCLISA se debe administrar por vía intravenosa con la velocidad de perfusión indicada a continuación en la Tabla 2 (ver sección 5.1). Los incrementos de la velocidad de perfusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8).

Tabla 2: Velocidades de perfusión para la administración de SARCLISA

	Volumen de dilución	Velocidad inicial	Ausencia de reacción a la perfusión	Incrementos de velocidad	Velocidad máxima
Primera perfusión	250 ml	25 ml/hora	Durante 60 minutos	25 ml/hora cada 30 minutos	150 ml/hora
Segunda perfusión	250 ml	50 ml/hora	Durante 30 minutos	50 ml/hora durante 30 minutos, después aumentar en 100 ml/hora	200 ml/hora
Perfusiones posteriores	250 ml	200 ml/hora	—	—	200 ml/hora

Se deben realizar ajustes en la administración si los pacientes experimentan reacciones a la perfusión (ver sección 4.4)

- En pacientes que necesitan una intervención (reacciones a la perfusión de Grado 2, moderadas), se debe considerar una interrupción temporal en la perfusión y se pueden administrar medicamentos sintomáticos adicionales. Después de la mejoría de los síntomas a

un Grado ≤ 1 (leve), la perfusión de SARCLISA se puede reanudar a la mitad de la velocidad de perfusión inicial bajo una estrecha vigilancia y medidas de soporte, según sea necesario. Si los síntomas no se repiten después de 30 minutos, la velocidad de perfusión se puede aumentar a la velocidad inicial y después aumentar gradualmente, como se muestra en la Tabla 2.

- Si los síntomas no se resuelven rápidamente o no mejoran a Grado ≤ 1 después de la interrupción de la perfusión de SARCLISA, persisten o empeoran a pesar del uso de los medicamentos apropiados, o requieren hospitalización o ponen en peligro la vida, el tratamiento con SARCLISA se debe discontinuar permanentemente y se debe administrar terapia de soporte adicional, según sea necesario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones a la perfusión

Se han observado reacciones a la perfusión, principalmente leves o moderadas, en el 38,2% de los pacientes tratados con SARCLISA en ICARIA-MM, y en el 45,8% de los pacientes tratados con Isa-Kd en IKEMA (ver sección 4.8). En ICARIA-MM, todas las reacciones a la perfusión comenzaron durante la primera perfusión de SARCLISA y se resolvieron el mismo día en el 98% de las perfusiones. Los síntomas más comunes de una reacción a la perfusión incluyeron disnea, tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión, disnea y broncoespasmo. En IKEMA, las reacciones a la perfusión se produjeron el día de la perfusión en el 99,2% de los episodios. En los pacientes tratados con Isa-Kd, el 94,4% de los que experimentaron una reacción a la perfusión la experimentaron durante el primer ciclo de tratamiento. Todas las reacciones a la perfusión se resolvieron. Los síntomas más comunes de una reacción a la perfusión incluyeron tos, disnea, congestión nasal, vómitos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión y disnea (ver sección 4.8).

Sin embargo, también se han observado reacciones graves a la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas graves, después de la administración de SARCLISA.

Se debe medicar previamente a los pacientes con paracetamol, difenhidramina o equivalente para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la perfusión, antes de la perfusión con SARCLISA; dexametasona se debe utilizar tanto como premedicación como tratamiento frente el mieloma (ver sección 4.2). Los signos vitales se deben monitorizar frecuentemente durante toda la perfusión de SARCLISA. Cuando sea necesario, interrumpa la perfusión de SARCLISA e instaure el tratamiento médico y de soporte adecuado (ver sección 4.2). En caso de que los síntomas no mejoren a grado ≤ 1 después de la interrupción de la perfusión de SARCLISA, persistan o empeoren a pesar del uso de los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o pongan en peligro la vida, interrumpa de forma permanente el tratamiento con SARCLISA e instaure un manejo adecuado.

Neutropenia

En los pacientes tratados con Isa-Pd, la neutropenia se produjo como una anomalía de laboratorio en el 96,1% de los pacientes y como una reacción adversa⁽¹⁾ en el 46,7% de los pacientes, con neutropenia de Grado 3-4 notificada como una anomalía de laboratorio en el 84,9% de los pacientes y como reacción adversa en el 45,4% de los pacientes. Se han observado complicaciones neutropénicas en el 30,3% de los pacientes, incluido el 11,8% de neutropenia febril y el 25,0% de infecciones neutropénicas. En los pacientes tratados con Isa-Kd, la neutropenia se produjo como una anomalía de laboratorio en el 54,8% de los pacientes y como una reacción adversa⁽¹⁾ en el 4,5% de los pacientes, con neutropenia de Grado 3-4 notificada como una anomalía de laboratorio en el 19,2% de los pacientes (con 17,5% de grado 3 y 1,7% de grado 4) y como reacción adversa en el 4,0% de los

pacientes. Se han observado complicaciones neutropénicas en el 2,8% de los pacientes, incluido el 1,1% de neutropenia febril y el 1,7% de infecciones neutropénicas (ver sección 4.8).

Los recuentos completos de células sanguíneas se deben controlar periódicamente durante el tratamiento. Los pacientes con neutropenia se deben monitorizar para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de dosis de SARCLISA. Se debe considerar retrasar la dosis de SARCLISA y el uso de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF) para mitigar el riesgo de neutropenia (ver sección 4.2).

⁽¹⁾Los valores de laboratorio hematológicos se registraron como reacciones adversas solo si dieron lugar a la interrupción del tratamiento y/o la modificación de la dosis y/o cumplieron criterios de gravedad.

Infección

Se produjo con SARCLISA una mayor incidencia de infecciones, incluidas infecciones de grado ≥ 3 , principalmente neumonía, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis (ver sección 4.8). Los pacientes que reciben SARCLISA se deben monitorizar estrechamente para detectar signos de infección y se debe instituir un tratamiento estándar adecuado. Se pueden considerar durante el tratamiento la profilaxis antibacteriana y antiviral (como la profilaxis del herpes zóster) (ver secciones 4.2 y 4.8).

Segundas neoplasias malignas primarias

En ICARIA-MM, se notificaron segundas neoplasias malignas primarias (SNMPs) con una mediana de tiempo de seguimiento de 52,44 meses en 10 pacientes (6,6%) tratados con Isa-Pd y en 3 pacientes (2%) tratado con Pd. Las SNMPs fueron cáncer de piel en 6 pacientes tratados con Isa-Pd y en 3 pacientes tratados con Pd, tumores sólidos distintos del cáncer de piel en 3 pacientes tratados con Isa-Pd (un paciente también tenía cáncer de piel), y neoplasia hematológica maligna (síndrome mielodisplásico) en 1 paciente tratado con Isa-Pd (ver sección 4.8). Los pacientes continuaron el tratamiento después de la resección de la nueva neoplasia maligna, excepto dos pacientes tratados con Isa-Pd. Un paciente desarrolló melanoma metastásico y el otro síndrome mielodisplásico. El beneficio general de Isa-Pd sigue siendo favorable (ver sección 5.1). En el estudio IKEMA en curso, con una mediana de tiempo de seguimiento de 20,73 meses, se notificaron SNMPs en 13 pacientes (7,3%) tratados con Isa-Kd y en 6 pacientes (4,9%) tratados con Kd. Las SNMPs eran cánceres de piel en 9 pacientes (5,1%) tratados con Isa-Kd y en 3 pacientes (2,5%) tratados con Kd, y eran tumores sólidos distintos del cáncer de piel en 5 pacientes (2,8%) tratados con Isa-Kd y en 4 pacientes (3,3%) tratados con Kd. Un paciente (0,6%) en el grupo Isa-Kd y un paciente (0,8%) en el grupo Kd tenían cáncer de piel y tumores sólidos distintos del cáncer de piel (ver sección 4.8). Los pacientes con cáncer de piel continuaron el tratamiento después de la resección del cáncer de piel. Se diagnosticaron tumores sólidos distintos del cáncer de piel en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento en 3 pacientes (1,7%) tratados con Isa-Kd y en 2 pacientes (1,6%) tratados con Kd. La incidencia global de SNMPs en todos los pacientes expuestos a SARCLISA es del 4,1%. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento según las directrices IMWG para el desarrollo de SNMPs e iniciar el tratamiento según lo indicado.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes que recibieron isatuximab. Los pacientes deben ser monitorizados de cerca y deben tomarse las precauciones apropiadas.

Interferencia con las pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

Isatuximab se une a la proteína CD38 en los eritrocitos (RBCs) y puede causar un resultado falso positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). Esta interferencia con la prueba de Coombs indirecta puede persistir durante al menos 6 meses después de la última perfusión de SARCLISA. Para evitar posibles problemas con la transfusión de eritrocitos, los pacientes que reciben tratamiento con SARCLISA se deben hacer un análisis de sangre y pruebas de detección antes de la primera perfusión. Se puede considerar fenotipar antes de empezar el tratamiento con SARCLISA de acuerdo con la práctica local. Si el tratamiento con SARCLISA ya ha comenzado, se debe informar al banco de sangre. Se debe monitorizar a los pacientes para determinar el riesgo teórico

de hemólisis. Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar RBCs compatibles ABO/Rh sin la realización de pruebas cruzadas de acuerdo con las prácticas locales del Servicio de Transfusiones (ver sección 4.5).

Interferencia con la determinación de respuesta completa

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG kappa que se puede detectar tanto en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPE) como de inmunofijación (IFE) utilizados para el monitoreo clínico de la proteína M endógena (ver sección 4.5). Esta interferencia puede afectar la precisión de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa. Se evaluó a veintidós pacientes en el grupo Isa-Pd que cumplieron con los criterios de Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) con solo inmunofijación-positividad residual por interferencia. Las muestras de suero de estos pacientes se analizaron mediante espectrometría de masas para separar la señal de isatuximab de la señal de la proteína M de mieloma. En el grupo de Isa-Kd, de los 27 pacientes identificados con interferencia potencial y evaluados por espectrometría de masas en el nivel de sensibilidad de la prueba de inmunofijación (25 mg/dl), 15 pacientes con respuesta no completa (no RC) según datos del Comité de Respuesta Independiente (IRC) no mostró proteína M residual detectable del mieloma. Entre estos 15 pacientes, 11 pacientes tenían células plasmáticas <5% en la médula ósea. Esto indica que 11 pacientes adicionales de los 179 pacientes con Isa-Kd (6,1%) podrían tener RC como mejor respuesta, lo que conduciría a una tasa de RC potencial del 45,8% (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Los datos son limitados en la población de edad avanzada ≥ 85 años (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Isatuximab no tiene impacto en la farmacocinética de pomalidomida o carfilzomib, o viceversa.

Interferencia con pruebas serológicas

Debido a que la proteína CD38 se expresa en la superficie de los eritrocitos, isatuximab, un anticuerpo anti-CD38, puede interferir con las pruebas serológicas del banco de sangre con posibles reacciones falsas positivas en las pruebas de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta), pruebas de detección (screening) de anticuerpos, paneles de identificación de anticuerpos y pruebas cruzadas de globulina antihumana (AHG) en pacientes tratados con isatuximab (ver sección 4.4). Los métodos que permiten reducir las interferencias incluyen el tratamiento reactivo de los RBCs con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión de isatuximab u otros métodos validados localmente. Dado que los antígenos del sistema de grupo sanguíneo Kell también son sensibles al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando RBCs tratados con DTT.

Interferencia con la electroforesis de proteínas séricas y pruebas de inmunofijación

Isatuximab se puede detectar en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPE) e inmunofijación (IFE) utilizados para el seguimiento de las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M) de la enfermedad, y podría interferir con la clasificación precisa de la respuesta según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) (ver sección 4.4). En pacientes con muy buena respuesta parcial persistente, en los que se sospeche la interferencia de isatuximab, considere usar un ensayo IFE específico de isatuximab validado para distinguir isatuximab de cualquier proteína M endógena restante en el suero del paciente, para facilitar la determinación de una respuesta completa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil tratadas con isatuximab deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la interrupción del tratamiento.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de isatuximab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con isatuximab en animales. Se sabe que los anticuerpos monoclonales IgG1 atraviesan la placenta después del primer trimestre del embarazo. No se recomienda el uso de isatuximab en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si isatuximab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, disminuyendo a bajas concentraciones poco después. Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período justo después del nacimiento. Para este período específico, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con isatuximab tras considerar el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. Posteriormente, isatuximab se podrá usar durante la lactancia si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos y animales para determinar los posibles efectos de isatuximab sobre la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección 5.3).

Para otros medicamentos que se administren con isatuximab, consulte la respectiva ficha técnica actual.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de SARCLISA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ICARIA-MM, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son neutropenia (46,7%), reacciones a la perfusión (38,2%), neumonía (30,9%), infección del tracto respiratorio superior (28,3%), diarrea (25,7%) y bronquitis (23,7%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 61,8% de los pacientes que recibieron Isa-Pd. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neumonía (25,7%) y neutropenia febril (6,6%). Se notificó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 7,2% de los pacientes tratados con Isa-Pd. Se notificaron reacciones adversas con desenlace fatal durante el tratamiento en el 7,9% de los pacientes tratados con Isa-Pd (las que ocurrieron en más del 1% de los pacientes fueron neumonía en el 1,3% de los pacientes y otras infecciones en el 2,0% de los pacientes).

En IKEMA, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son reacciones a la perfusión (45,8%), hipertensión (36,7%), diarrea (36,2%), infección del tracto respiratorio superior (36,2%), neumonía (28,8%), fatiga (28,2%), disnea (27,7%), insomnio (23,7%), bronquitis (22,6%) y dolor de espalda (22,0%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 59,3% de los pacientes que recibieron Isa-Kd. La reacción adversa grave más frecuente es la neumonía (21,5%). Se notificó la suspensión permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 8,5% de los pacientes tratados con Isa-Kd. Se notificaron reacciones adversas con un desenlace fatal durante el tratamiento en el 3,4% de los pacientes tratados con Isa-Kd (las que ocurrieron en más del 1% de los pacientes fueron neumonía e insuficiencia cardíaca, ambas ocurridas en el 1,1% de los pacientes).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se describen utilizando los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), los términos COSTART y los términos MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); "frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)". Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas se notificaron en los 152 pacientes que recibieron Isa-Pd con una mediana de duración de exposición de 41 semanas en el estudio ICARIA-MM (ver sección 5.1).

Tabla 3ª: Reacciones adversas notificadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM)

Clasificación por órganos y sistemas, término preferente	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%) (N=152)	
			Cualquier grado	Grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{c d}	Muy frecuentes	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuentes	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronquitis*	Muy frecuentes	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zóster	Frecuentes	7 (4,6)	1 (0,7)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) ^e	Cáncer de piel	Frecuentes	6 (3,9)	4 (2,6)
	Tumor sólido (no cáncer de piel)	Frecuentes	3 (2,0)	2 (1,3)
	Neoplasia maligna hematológica	Poco frecuentes	1 (0,7)	1 (0,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^f	Muy frecuentes	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia febril	Muy frecuentes	18 (11,8)	18 (11,8)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^g	Poco frecuentes	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito*	Frecuentes	15 (9,9)	2 (1,3)
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	7 (4,6)	3 (2,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*	Muy frecuentes	23 (15,1)	6 (3,9)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*	Muy frecuentes	39 (25,7)	3 (2,0)
	Náuseas*	Muy frecuentes	23 (15,1)	0
	Vómitos*	Muy frecuentes	18 (11,8)	2 (1,3)
Exploraciones complementarias	Disminución de peso*	Frecuentes	10 (6,6)	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacción a la perfusión ^d	Muy frecuentes	58 (38,2)	4 (2,6)

terapéuticos				
---------------------	--	--	--	--

^a En la Tabla 3 solo se notifican los Acontecimientos Adversos (surgidos) durante el Tratamiento (TEAEs, por sus siglas en inglés). Los valores hematológicos de laboratorio se notifican en la Tabla 5.

^b Fecha de corte 11-oct-2018. Mediana de tiempo de seguimiento = 11,60 meses.

^c El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por haemophilus, neumonía por influenza, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, neumonía bacteriana, infección por haemophilus, infección pulmonar, neumonía por hongos, infección pulmonar por hongos y neumonía por pneumocystis jirovecii.

^d Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

^e Fecha de corte 14-mar-2022. Mediana de tiempo de seguimiento = 52,44 meses. Basado en segundas neoplasias malignas primarias notificadas durante el período de tratamiento del estudio y durante el período posterior al tratamiento.

^f Los valores hematológicos de laboratorio se registraron como TEAEs solo si condujeron a la interrupción del tratamiento y/o la modificación de la dosis o cumplieron criterios de gravedad.

^g Basado en ensayos clínicos de mieloma múltiple.

* Ningún grado 4

Las reacciones adversas se notificaron en 177 pacientes que recibieron Isa-Kd con una mediana de duración de exposición de 80,0 semanas en el estudio IKEMA (ver sección 5.1).

Tabla 4^a: Reacciones adversas notificadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (IKEMA)

Clasificación por órganos y sistemas, término preferente	Reacción Adversa	Frecuencia	Incidencia (%) (N=177)	
			Cualquier grado	Grado ≥3
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{b c}	Muy frecuentes	28,8%	20,9
	Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuentes	36,2%	3,4%
	Bronquitis*	Muy frecuentes	22,6%	2,3%
	Herpes zóster	Frecuentes	2,3%	0,6%
Trastornos vasculares	Hipertensión*	Muy frecuentes	36,7%	20,3%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Cáncer de piel*	Frecuentes	5,1%	0,6%
	Tumores sólidos distintos que los cánceres de piel	Frecuentes	3,4 %	1,7%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^d	Frecuentes	4,5%	4,0%
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^e	Poco frecuentes	5 (0.3%)	5 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Disnea*	Muy frecuentes	27,7%	5,1%
	Tos*	Muy frecuentes	19,8%	0%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*	Muy frecuentes	36,2%	2,8%
	Vómitos*	Muy frecuentes	15,3%	1,1%

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga*	Muy frecuentes	28,2%	3,4%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones a la perfusión ^{c*}	Muy frecuentes	45,8%	0,6%

^a En la Tabla 4 solo se notifican los Acontecimientos Adversos (surgidos) durante el Tratamiento (TEAEs por sus siglas en inglés). Los valores hematológicos de laboratorio se notifican en la Tabla 6.

^b El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía por influenza, neumonía por legionella, neumonía estreptocócica, neumonía viral e infección pulmonar.

^c Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

^d Los valores hematológicos de laboratorio se registraron como TEAEs solo si condujeron a la interrupción del tratamiento y/o la modificación de la dosis o cumplieron criterios de gravedad.

^e Basado en ensayos clínicos de mieloma múltiple.

* No grado 4 o 5.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones a la perfusión

En el estudio ICARIA-MM, se notificaron reacciones a la perfusión en 58 pacientes (38,2%) tratados con SARCLISA. Todos los pacientes que experimentaron reacciones a la perfusión, las experimentaron durante la primera perfusión de SARCLISA, con 3 pacientes (2,0%) que también tuvieron reacciones a la perfusión en su segunda perfusión y 2 pacientes (1,3%) en su cuarta perfusión. Se notificaron reacciones a la perfusión de Grado 1 en el 3,9% de los pacientes, de Grado 2 en el 31,6% de los pacientes, de Grado 3 en el 1,3% de los pacientes y de Grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Todas las reacciones a la perfusión fueron reversibles y se resolvieron el mismo día en el 98% de las perfusiones. Los signos y síntomas de las reacciones a la perfusión de Grado 3 o 4 incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo.

La incidencia de interrupciones de la perfusión debido a reacciones a la perfusión fue del 28,9%. La mediana de tiempo hasta la interrupción de la perfusión fue de 55 minutos.

Se notificaron interrupciones del tratamiento debido a reacción a la perfusión en el 2,6% de los pacientes en el grupo de Isa-Pd.

En IKEMA, se notificaron reacciones a la perfusión en 81 pacientes (45,8%) tratados con Isa-Kd. Se notificaron reacciones a la perfusión de grado 1 en el 13,6%, de grado 2 en el 31,6% y de grado 3 en el 0,6% de los pacientes tratados con Isa-Kd. Todas las reacciones a la perfusión fueron reversibles y se resolvieron el mismo día en el 73,8% de los episodios en los pacientes con Isa-Kd y en más de 2 días en el 2,5% de los episodios en los pacientes con Isa-Kd. Los signos y síntomas de las reacciones a la perfusión de grado 3 incluyeron disnea e hipertensión. La incidencia de pacientes con interrupciones de la perfusión de isatuximab debido a reacciones a la perfusión fue del 29,9%. La mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción de la perfusión de isatuximab fue de 63 minutos. Isatuximab se interrumpió en el 0,6% de los pacientes debido a reacciones a la perfusión (ver secciones 4.2 y 4.4).

Infecciones

En ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de Grado 3 o superior fue del 42,8%. La infección grave más comúnmente notificada fue neumonía. Se notificó como Grado 3 en el 21,7% de los pacientes en el grupo Isa-Pd y en el 16,1% en el grupo Pd, y de Grado 4 en el 3,3% de los pacientes en el grupo Isa-Pd en comparación con el 2,7% en el grupo Pd. Las interrupciones del tratamiento debido a infección se notificaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo Isa-Pd en comparación con en el 5,4% en el grupo Pd. Se notificaron infecciones mortales en el 3,3% de los pacientes en el grupo Isa-Pd y en el 4,0% en el grupo Pd. En IKEMA, la incidencia de infecciones de grado 3 o superior fue del 38,4%. La neumonía

fue la infección grave notificada con mayor frecuencia de Grado 3 en el 15,8% de los pacientes del grupo Isa-Kd en comparación con el 10,7% en el grupo Kd, y de Grado 4 en el 3,4% de los pacientes del grupo Isa-Kd en comparación con el 2,5% en el grupo Kd. El tratamiento se interrumpió debido a la infección en el 2,8% de los pacientes del grupo Isa-Kd en comparación con el 4,9% en el grupo Kd. Se notificaron infecciones fatales en el 2,3% de los pacientes del grupo Isa-Kd y en el 0,8% del grupo Kd (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos de mieloma múltiple en recaída y refractario, se notificó herpes zóster en el 2,0 % de los pacientes. En ICARIA-MM, la incidencia de herpes zóster fue del 4,6% en el grupo Isa-Pd frente al 0,7% en el grupo Pd, y en IKEMA la incidencia fue del 2,3% en el grupo Isa-Kd frente al 1,6% en el grupo Kd.

Insuficiencia cardíaca

En IKEMA, se notificó insuficiencia cardíaca (incluida insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar) en el 7,3% de los pacientes del grupo Isa-Kd (4,0% de grado ≥ 3) y en el 6,6% de los pacientes en el grupo Kd (4,1% de Grado ≥ 3). Se observó insuficiencia cardíaca grave en el 4,0% de los pacientes del grupo Isa-Kd y en el 3,3% de los pacientes del grupo Kd. En el 1,1% de los pacientes del grupo Isa-Kd se notificó insuficiencia cardíaca con desenlace fatal durante el tratamiento y no se notificó en el grupo Kd (ver la información de prescripción actual de carfilzomib).

Valores hematológicos de laboratorio

Tabla 5: Anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes que reciben isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona – versus pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM)

Parámetro de laboratorio	SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona n(%) (N=152)			Pomalidomida + Dexametasona n(%) (N=147)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Linfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

El denominador utilizado para el cálculo del porcentaje es el número de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.

Tabla 6: Anomalías de laboratorio de hematología en pacientes que reciben isatuximab combinado con carfilzomib y dexametasona versus carfilzomib y dexametasona (IKEMA)

Parámetro de laboratorio	SARCLISA + Carfilzomib + Dexametasona (N=177)			Carfilzomib + Dexametasona (N=122)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenia	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Linfopenia	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Trombocitopenia	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

El denominador utilizado para el cálculo del porcentaje es el número de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.

Immunogenicidad

En 9 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con isatuximab como agente único y terapias combinadas que incluyen ICARIA-MM e IKEMA (N = 1018), la incidencia de anticuerpos emergentes antimedamento (ADAs) fue del 1,9%. No se observó ningún efecto de ADA en la farmacocinética, seguridad o eficacia de isatuximab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

No se ha experimentado sobredosis de isatuximab en estudios clínicos. En estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 20 mg/kg de isatuximab por vía intravenosa.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de SARCLISA. En caso de sobredosis, se debe vigilar la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en los pacientes y se deben instaurar de inmediato las medidas apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FC02.

Mecanismo de acción

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal derivado de la IgG1 que se une a un epítipo extracelular específico del receptor CD38. CD38 es una glicoproteína transmembrana que presenta un alto nivel de expresión en las células del mieloma múltiple.

In vitro, isatuximab actúa a través de mecanismos dependientes de la Fc de las IgG, incluyendo: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Además, isatuximab también puede desencadenar la muerte de las células tumorales induciendo la apoptosis a través de un mecanismo independiente de la Fc.

In vitro, isatuximab bloquea la actividad enzimática de CD38, el cual cataliza la síntesis e hidrólisis de la ADP-ribosa cíclica (cADPR), un mensajero químico que moviliza el calcio. Isatuximab inhibe la producción de cADPR a partir de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) extracelular en las células del mieloma múltiple.

In vitro, isatuximab puede activar las células NK en ausencia de células tumorales diana con expresión de CD38.

In vivo, en los pacientes tratados con isatuximab en monoterapia, se observó una disminución de las cifras absolutas de células NK totales CD16+ y CD56+, de linfocitos B CD19+, de linfocitos T CD4+ y de linfocitos T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) en sangre periférica.

En los pacientes con mieloma múltiple, SARCLISA en monoterapia indujo la expansión clonal del repertorio de receptores de linfocitos T, lo cual es indicativo de una respuesta inmunitaria adaptativa.

La combinación de isatuximab y pomalidomida *in vitro* potencia la lisis de las células del mieloma múltiple con expresión de CD38 por las células efectoras (citotoxicidad celular dependiente de

anticuerpos, CCDA), y la eliminación directa de las células tumorales, en comparación con isatuximab en monoterapia. Los estudios *in vivo* con animales con un modelo de xenoinjerto humano de mieloma múltiple en ratón han mostrado que la combinación de isatuximab y pomalidomida da como resultado una mayor actividad antitumoral en comparación con la actividad de isatuximab o pomalidomida en monoterapia.

Eficacia clínica y seguridad

ICARIA-MM (EFC14335)

La eficacia y la seguridad de SARCLISA en combinación con pomalidomida y dexametasona se evaluaron en el estudio ICARIA-MM (EFC14335), un estudio de fase III multicéntrico, multinacional, aleatorizado, abierto y de 2 grupos, en pacientes con mieloma múltiple resistente al tratamiento y/o recidivante. Los pacientes habían recibido un mínimo de dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma, y habían presentado progresión de la enfermedad en los 60 días posteriores al final del tratamiento anterior. Se excluyó a los pacientes con enfermedad refractaria primaria.

Un total de 307 pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir SARCLISA en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd, 154 pacientes) o pomalidomida y dexametasona (Pd, 153 pacientes). El tratamiento se administró en ciclos de 28 días en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. SARCLISA 10 mg/kg se administró en perfusión IV una vez a la semana durante el primer ciclo y, a continuación, cada dos semanas. Pomalidomida 4 mg se tomó por vía oral una vez al día desde el día 1 hasta el día 21 de cada ciclo de 28 días. Se administró dexametasona (oral/intravenosa) 40 mg (20 mg en pacientes de edad ≥ 75 años), los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

En conjunto, las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio eran similares, con algunos desequilibrios menores, entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes era de 67 años (intervalo de 36-86); el 19,9 % de los pacientes tenía una edad ≥ 75 años. El estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) era de 0 en el 35,7 % de los pacientes del grupo con isatuximab y en el 45,1 % de los pacientes del grupo con el tratamiento de comparación, de 1 en el 53,9 % de los pacientes del grupo con isatuximab y en el 44,4 % de los pacientes del grupo con el tratamiento de comparación, y de 2 en el 10,4 % de los pacientes del grupo con isatuximab y en el 10,5 % de los pacientes del grupo con el tratamiento de comparación; el 10,4 % de los pacientes en el grupo isatuximab frente al 10,5 % en el grupo con el tratamiento comparador se incorporaron al estudio con antecedentes de EPOC o asma, y el 38,6 % de los del grupo con isatuximab y el 33,3 % de los del grupo con tratamiento de comparación tenían insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²). El estadio según el Sistema Internacional de Estadificación (*International Staging System*, ISS) en el momento de incorporarse al estudio era de I en el 37,5 % de los pacientes (41,6 % en el grupo con isatuximab y 33,3 % en el grupo con el tratamiento de comparación), de II en el 35,5 % (34,4 % en el grupo con isatuximab y 36,6 % en el grupo con el tratamiento de comparación) y de III en el 25,1 % (22,1 % en el grupo con isatuximab y 28,1 % en el grupo con el tratamiento de comparación). En general, el 19,5 % de los pacientes (15,6 % en el grupo con isatuximab y 23,5 % en el grupo con el tratamiento de comparación) presentaban anomalías cromosómicas de alto riesgo en el momento de incorporarse al estudio; se detectaron del(17p), t(4;14) y t(14;16) en el 12,1 % (9,1 % en el grupo con isatuximab y 15,0 % en el grupo con el tratamiento de comparación), el 8,5 % (7,8 % en el grupo con isatuximab y 9,2 % en el grupo con el tratamiento de comparación) y el 1,6 % (0,6 % en el grupo con isatuximab y 2,6 % en el grupo con el tratamiento de comparación) de los pacientes, respectivamente.

La mediana del número de líneas previas de tratamiento era de 3 (intervalo de 2 a 11). Todos los pacientes habían recibido anteriormente un inhibidor del proteosoma y lenalidomida y el 56,4 % de los pacientes habían recibido un trasplante previo de células madre. La mayoría de los pacientes (92,5 %) eran resistentes a lenalidomida; el 75,9 %, a un inhibidor del proteosoma; el 72,6 %, tanto a un inmunomodulador como a un inhibidor del proteosoma; y el 59 % de los pacientes eran resistentes a

lenalidomida en la última línea de tratamiento.

La mediana de duración del tratamiento con Isa-Pd fue de 41,0 semanas y con Pd, de 24,0 semanas.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue la variable primaria de la eficacia del estudio ICARIA-MM. La mejora de la SLP representó una reducción del 40,4 % del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con Isa-Pd.

Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 7 y las curvas de Kaplan-Meier de SLP y supervivencia general (SG), en las figuras 1 y 2:

Tabla 7: Eficacia de SARCLISA en combinación con pomalidomida y dexametasona frente a pomalidomida y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple (análisis por intención de tratar [ITT])

Variable	SARCLISA + pomalidomida + dexametasona N = 154	Pomalidomida + dexametasona (PD) N = 153
Supervivencia libre de progresión^{a b}		
Mediana (meses) [IC del 95 %]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i> , HR) ^c [IC del 95 %]	0,596 [0,436-0,814]	
Valor de p (<u>prueba del orden logarítmico estratificada</u>) ^c	0,0010	
Tasa de respuesta global^d Pacientes con respuesta (RCe + RC + MBRP + RP) n (%) [IC del 95 %] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Cociente de probabilidades (<i>odds ratio</i>) frente al comparador [IC exacto del 95 %]	2,795 [1,715-4,562]	
Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^c	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe) + respuesta completa (RC) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Muy buena respuesta parcial (MBRP) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Respuesta parcial (RP) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
MBRP o mejor n (%) [IC del 95 %] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Cociente de probabilidades (<i>odds ratio</i>) frente al comparador [IC exacto del 95 %]	5,026 [2,514-10,586]	

Variable	SARCLISA + pomalidomida + dexametasona N = 154	Pomalidomida + dexametasona (PD) N = 153
Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^c	< 0,0001	
Duración de la respuesta^f *(RP o mejor) Mediana en meses [IC del 95 %] ^g	13,27 [10,612-NA]	11,07 [8,542-NA]

^a Un Comité Independiente de Respuesta (CIR) evaluó los resultados de la SLP, basándose en los datos del laboratorio central de la concentración de proteína M y en la revisión central de las imágenes radiológicas, de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG).

^b Pacientes sin enfermedad progresiva o muerte antes del corte del análisis o fecha de inicio del tratamiento adicional contra el mieloma censurada en la fecha de la última evaluación válida de la enfermedad que no muestra progresión de la enfermedad, realizada antes del inicio de un tratamiento adicional contra el mieloma (si corresponde) o fecha de corte del análisis, lo que ocurra primero.

^c Estratificado por edad (< 75 años frente a \geq 75 años) y número de líneas previas de tratamiento (2 o 3 frente a > 3) mediante tecnología de respuesta interactiva (*Interactive Response Technology*, IRT).

^d El CIR evaluó la RCe, RC, MBRP y RP mediante los criterios de respuesta del IMWG.

^e Estimación con el método de Clopper-Pearson.

^f Se determinó la duración de la respuesta para los pacientes que lograron una respuesta de \geq PR (93 pacientes en el grupo con isatuximab y 54 pacientes en el grupo del tratamiento de comparación).

Estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta.

^g El IC de las estimaciones de Kaplan-Meier se calcula con la transformación logarítmica de la función de supervivencia y los métodos de Brookmeyer y Crowley.

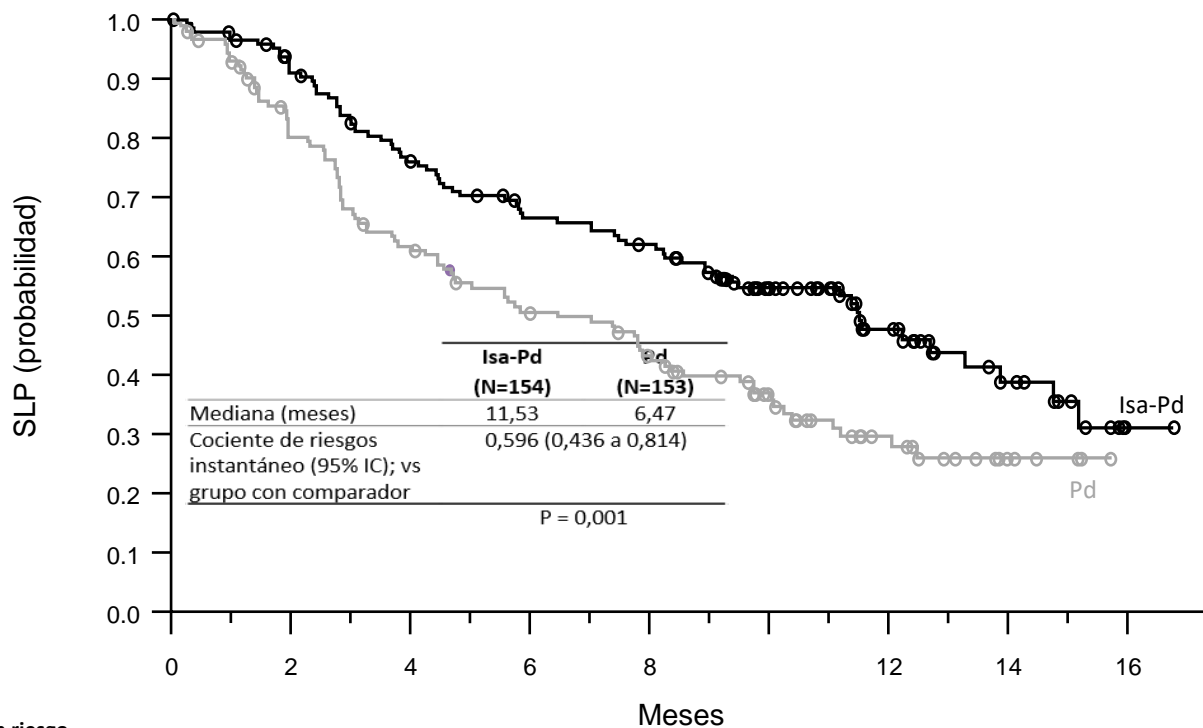
* Fecha de corte de 11 de octubre de 2018. Mediana del tiempo de seguimiento = 11,60 meses. HR < 1 favorece al grupo Isa-Pd.

NA: no alcanzado.

En los pacientes con características citogenéticas de alto riesgo (evaluación del laboratorio central), la mediana de la SLP fue de 7,49 (IC del 95 %: de 2,628 a NC) en el grupo Isa-Pd y de 3,745 (IC del 95 %: de 2,793 a 7,885) en el grupo Pd (HR = 0,655; IC del 95 %: de 0,334 a 1,283). También se observaron mejoras de la SLP con Isa-Pd en los pacientes de edad \geq 75 años (HR = 0,479; IC del 95 %: de 0,242 a 0,946), con enfermedad en estadio III según el ISS en el momento de incorporarse al estudio (HR = 0,635; IC del 95 %: de 0,363 a 1,110), con aclaramiento de creatinina al inicio < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; IC del 95 %: de 0,297 a 0,847), con un número de líneas previas de tratamiento > 3 (HR = 0,590; IC del 95 %: de 0,356 a 0,977), en pacientes resistentes al tratamiento previo con lenalidomida (HR = 0,593; IC del 95 %: de 0,431 a 0,816) o a un inhibidor del proteosoma (HR = 0,578; IC del 95 %: de 0,405 a 0,824) y en pacientes resistentes a lenalidomida en la última línea de tratamiento antes de incorporarse al estudio (HR = 0,601; IC del 95 %: de 0,436 a 0,828). No se dispone de datos suficientes para concluir acerca de la eficacia de Isa-Pden pacientes previamente tratados con daratumumab (1 paciente en el grupo con isatuximab y ningún paciente en el grupo del tratamiento de comparación).

En los pacientes con respuesta, la mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 35 días en el grupo Isa-Pd frente a 58 días en el grupo Pd. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 52,44 meses, la mediana final de supervivencia global fue de 24,57 meses en el grupo Isa-Pd y 17,71 meses en el grupo Pd (HR=0,776; IC del 95 %: 0,594 a 1,015).

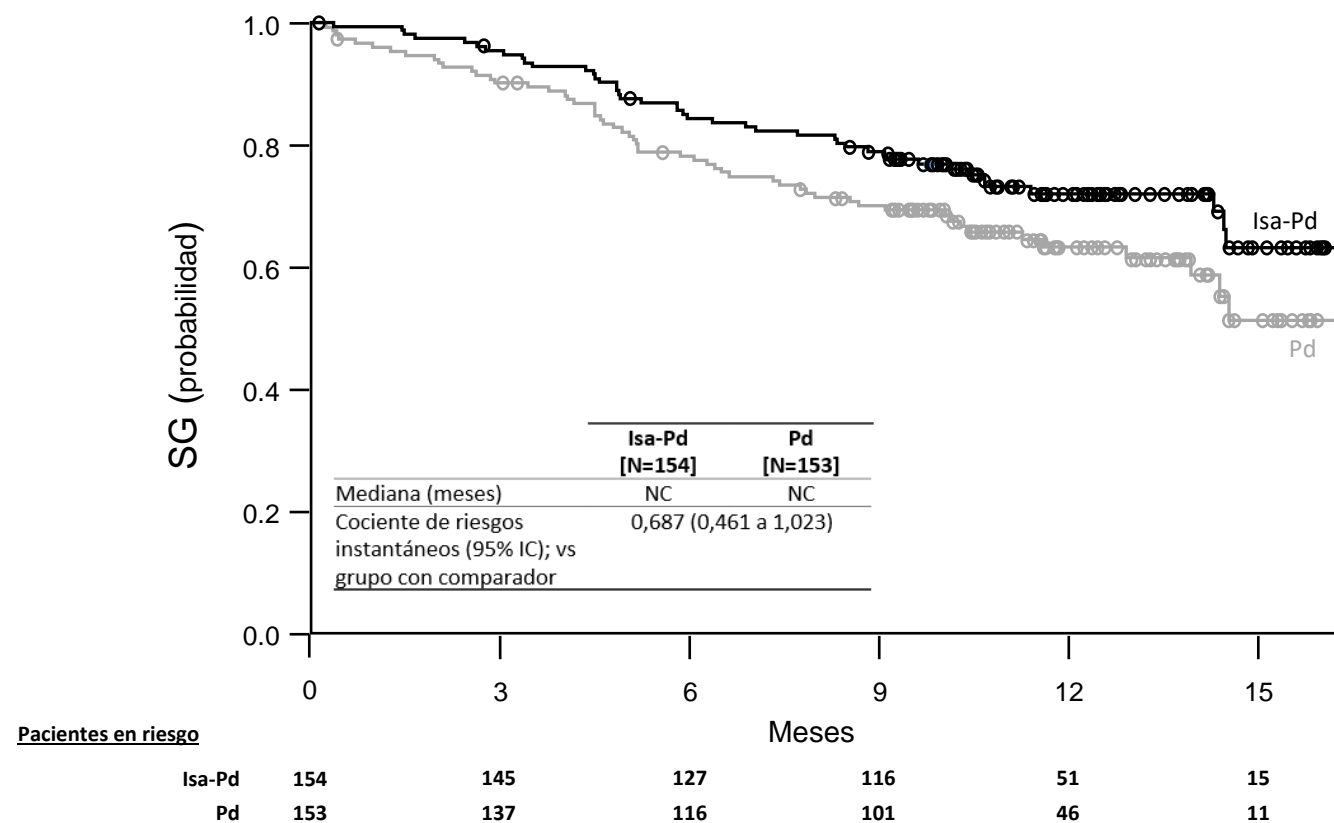
Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la SLP – población ITT – ICARIA-MM (evaluación por el CIR)



Pacientes en riesgo

Isa-Pd	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Pd	153	105	80	63	51	33	17	5	0

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la SG – población ITT – ICARIA-MM



Fecha de corte = 11 de octubre de 2018

En el estudio ICARIA-MM (EFC14335), se utilizó un volumen basado en el peso para la perfusión de isatuximab. El método de perfusión de volumen fijo descrito en la sección 4.2 se evaluó en el estudio TCD14079 Parte B y las simulaciones farmacocinéticas confirmaron diferencias mínimas entre la farmacocinética después de la inyección aplicando un volumen basado en el peso del paciente y un volumen fijo de 250 ml (ver sección 5.2). En el estudio TCD14079 parte B, no hubo nuevas señales de seguridad o diferencias en la eficacia y seguridad en comparación con ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

La eficacia y seguridad de SARCLISA en combinación con carfilzomib y dexametasona se evaluó en IKEMA (EFC15246), un estudio de fase III multicéntrico, multinacional, aleatorizado, abierto, de 2 grupos, en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario. Los pacientes habían recibido de una a tres terapias previas. Se excluyeron los pacientes con enfermedad primaria refractaria, que habían sido tratados previamente con carfilzomib o que eran refractarios a un tratamiento previo con anticuerpos monoclonales anti-CD38.

Un total de 302 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:2 para recibir SARCLISA en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd, 179 pacientes) o carfilzomib y dexametasona (Kd, 123 pacientes). El tratamiento se administró en ambos grupos en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró SARCLISA 10 mg/kg por vía intravenosa, perfusión semanal en el primer ciclo y cada dos semanas a partir de entonces. Carfilzomib se administró como una perfusión I.V. a la dosis de 20 mg/m² los días 1 y 2; 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1; y a la dosis de 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 para los ciclos posteriores de cada ciclo de 28 días. Se administraron 20 mg de dexametasona (I.V. los días de perfusiones de isatuximab y/o carfilzomib, y V.O. los otros días) los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 para cada ciclo de 28 días.

En general, las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango 33-90), el 8,9% de los pacientes tenían ≥ 75 años. ECOG PS fue 0 en el 53,1% de los pacientes del grupo Isa-Kd y el 59,3% en el grupo Kd, 1 en el 40,8% en el grupo Isa-Kd y el 36,6% en el grupo Kd, y 2 en el 5,6% en el grupo Isa-Kd y 4,1% en el grupo Kd, y 3 en 0,6% en el grupo Isa-Kd y 0% en el grupo Kd. La proporción de pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) fue del 24,0% en el grupo Isa-Kd frente al 14,6% en el grupo Kd. El estadio según el Sistema Internacional de Estadificación (ISS) al ingresar al estudio fue I en el 53,0%, II en el 31,1% y III en el 15,2% de los pacientes. El estadio según el ISS revisado (R-ISS) al ingresar al estudio fue I en el 25,8%, II en el 59,6% y III en el 7,9% de los pacientes. En general, el 24,2% de los pacientes presentaba anomalías cromosómicas de alto riesgo al ingresar al estudio; del (17p), t (4; 14), t (14;16) estaban presentes en el 11,3%, 13,9% y 2,0% de los pacientes, respectivamente. Además, la ganancia (1q21) estuvo presente en el 42,1% de los pacientes.

La mediana del número de líneas de terapia previas fue 2 (rango 1-4) con 44,4% de los pacientes que recibieron 1 línea de terapia previa. En general, el 89,7% de los pacientes recibieron inhibidores del proteosoma antes, el 78,1% recibieron inmunomoduladores antes (incluido el 43,4% que recibieron lenalidomida previamente) y el 61,3% recibió un trasplante de células madre antes. En general, el 33,1% de los pacientes eran refractarios a inhibidores del proteosoma previos, el 45,0% eran refractarios a inmunomoduladores previos (incluido el 32,8% refractarios a lenalidomida) y el 20,5% eran refractarios a ambos, inhibidores de proteosoma e inmunomoduladores

La mediana de duración del tratamiento fue de 80,0 semanas para el grupo Isa-Kd en comparación con 61,4 semanas para el grupo Kd.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue la variable primaria de eficacia de IKEMA. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 20,73 meses, el análisis principal de la SLP mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP representada por una reducción del 46,9% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con Isa-Kd en comparación con los pacientes tratados con Kd.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 8 y las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se proporcionan en la Figura 3:

Tabla 8: Eficacia de SARCLISA en combinación con carfilzomib y dexametasona versus carfilzomib y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple (análisis por intención de tratar)

Variable	SARCLISA + carfilzomib + dexametasona N =179	Carfilzomib + dexametasona N = 123
Supervivencia libre de progresión^a		
Mediana (meses)	NR	19,15
[IC del 95%]	[NR -NR]	[15,77-NR]
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio, HR) ^b [IC del 99 %]		0,531 [0,318-0,889]
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada) ^b		0,0013

Variable	SARCLISA + carfilzomib + dexametasona N =179	Carfilzomib + dexametasona N = 123
Tasa de respuesta global^c Pacientes con respuesta (sRC + RC + MBRP + RP) n (%) [IC del 95 %] ^d Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^b	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
Respuesta Completa (RC)	39,7%	27,6%
Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP)	33,0%	28,5%
Respuesta Parcial (RP)	14,0%	26,8%
MBRP o mejor (sRC+RC+MBRP) [IC del95%] ^d Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^{b e}	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687 -0,6503]
RC^f [IC del 95%] ^d	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 to 0,3643]
Tasa negativa de enfermedad residual mínima^g [IC del 95%] ^d Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
Duración de la Respuesta^h *(RP o mejor) Mediana en meses [IC del 95%] ⁱ Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i> , HR) ^b [IC del 95 %]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

^a Un Comité Independiente de Respuesta (CIR) evaluó los resultados de la SLP, basándose en los datos del laboratorio central de la concentración de proteína M y en la revisión central de las imágenes radiológicas, de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG).

^b Estratificado por número de líneas de tratamiento previas (1 versus > 1) y R-ISS (I o II versus III versus no clasificado) según el TRI.

^c El CIR evaluó la RCe, RC, MBRP y RP mediante los criterios de respuesta del IMWG.

^d Estimación con el método de Clopper-Pearson.

^e Valor nominal de p

^f RC para ser probado con análisis final.

^g Basado en un nivel de sensibilidad de 10⁻⁵ por NGS en población ITT.

^h Basado en respondedores en la población ITT. Estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta.

ⁱ Los valores de IC para Kaplan-Meier se calculan con la transformación logarítmica de la función de supervivencia y los métodos de Brookmeyer y Crowley.

* Fecha de corte de 7 de febrero de 2020. Mediana del tiempo de seguimiento = 20,73 meses. HR <1 favorece al grupo Isa-Kd.

NR: no alcanzado.

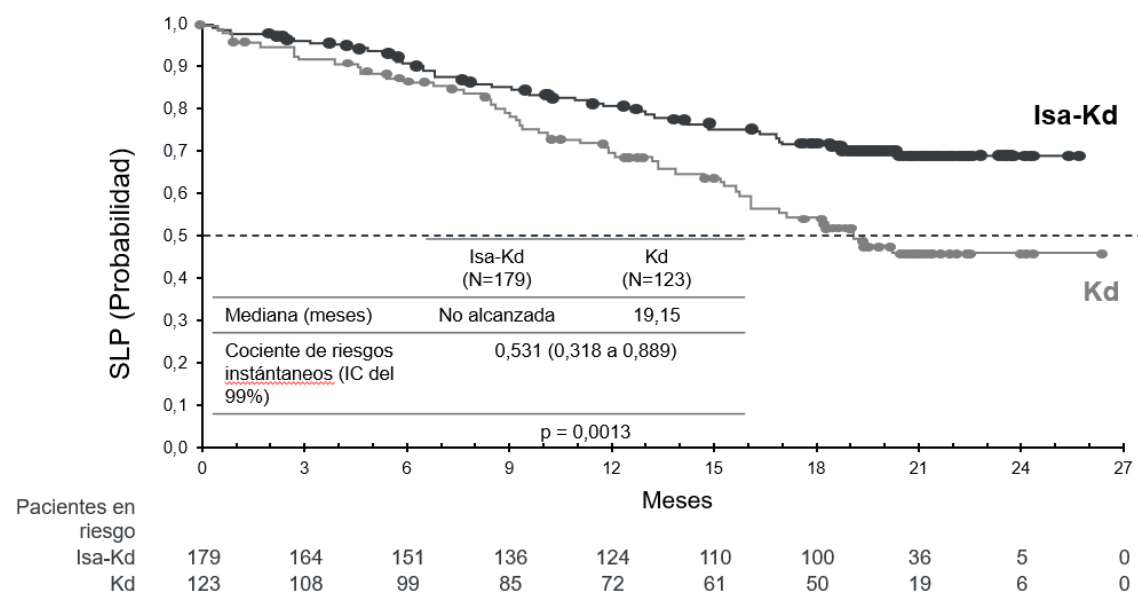
Se observaron mejoras en la SLP en el grupo Isa-Kd en pacientes con citogenética de alto riesgo (evaluación del laboratorio central, HR = 0,724; IC del 95%: 0,361 a 1,451), con ganancia (1q21) de anomalías cromosómicas (HR = 0,569; IC del 95% : 0,330 a 0,981), ≥65 años (HR = 0,429; IC del 95%: 0,248 a 0,742), con TFGe basal (MDRD) <60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; IC del 95%: 0,113 a 0,660) , con > 1 línea de tratamiento previa (HR = 0,479; IC del 95%: 0,294 a 0,778), con ISS en estadio III al inicio del estudio (HR = 0,650; IC del 95%: 0,295 a 1,434), y en pacientes refractarios a la terapia previa con lenalidomida (HR = 0,598; IC del 95%: 0,339 a 1,055).

En el análisis de sensibilidad sin censurar con la terapia antimieloma adicional, no se alcanzó la mediana de SLP (NR) en el grupo Isa-Kd versus 19,0 meses (IC del 95%: 15,38 a NR) en el grupo Kd (HR = 0,572; IC del 99 %: 0,354 a 0,925, p = 0,0025).

No se dispone de datos suficientes para concluir sobre la eficacia de Isa-Kd en pacientes tratados previamente con daratumumab (1 paciente en el grupo de isatuximab y ningún paciente en el grupo de comparación).

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,08 meses en el grupo Isa-Kd y de 1,12 meses en el grupo Kd. Con una mediana de seguimiento de 20,73 meses, habían fallecido el 17,3% de los pacientes del grupo Isa-Kd y el 20,3% de los pacientes del grupo Kd.

Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier de SLP - población ITT - IKEMA (evaluación del IRC)



Fecha de corte= 07 de febrero de 2020

Entre los pacientes con TFGe (MDRD) <50 ml/min/1,73 m² al inicio del estudio, se observó una respuesta renal completa (≥ 60 ml/min/1,73 m² en ≥ 1 evaluación posterior al inicio) en el 52,0% (13/25) de los pacientes en el grupo Isa-Kd y 30,8% (4/13) en el grupo Kd. Se produjo una respuesta renal completa sostenida (≥60 días) en el 32,0% (8/25) de los pacientes del grupo Isa-Kd y en el 7,7% (1/13) del grupo Kd. En los 4 pacientes del grupo Isa-Kd y los 3 pacientes del grupo Kd con insuficiencia renal grave al inicio del estudio (TFGe (MDRD)> 15 a <30 ml/min/1,73 m²), respuesta renal mínima (≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² en ≥1 evaluación post-basal) se observó en el 100% de los pacientes en el grupo Isa-Kd y en el 33,3% de los pacientes en el grupo Kd.

Con una mediana de tiempo de seguimiento de 43,96 meses, el análisis final de SLP mostró una mediana de SLP de 35,65 meses para el grupo Isa-Kd en comparación con 19,15 meses para el grupo Kd, con un cociente de riesgo de 0,576 (IC del 95,4 %: 0,418 a 0,792). La respuesta completa final, determinada mediante un ensayo IFE específico de isatuximab validado (Sebia Hydrashift) (ver sección 4.5), fue del 44,1 % en el grupo Isa-Kd en comparación con el 28,5 % en el grupo Kd, con una razón de probabilidad de 2,094 (IC del 95 % : 1,259 a 3,482, descriptivo p=0,0021). En el 26,3 % de los pacientes del grupo Isa-Kd, tanto la EMR negativa como la RC se cumplieron en comparación con el 12,2 % del grupo Kd, con una razón de probabilidad de 2,571 (IC del 95 %: 1,354 a 4,882, p descriptiva = 0,0015).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con SARCLISA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas del tejido linfático y hematopoyético ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de isatuximab se evaluó en 476 pacientes con mieloma múltiple que recibieron isatuximab en perfusión intravenosa, ya sea en monoterapia o en combinación con pomalidomida y dexametasona, en dosis que estuvieron comprendidas entre 1 y 20 mg/kg, administradas una vez a la semana; cada 2 semanas; o cada 2 semanas durante 8 semanas y después cada 4 semanas; o una vez a la semana durante 4 semanas y después cada 2 semanas.

Isatuximab presenta una farmacocinética no lineal y su distribución, biotransformación y eliminación (disposición) están mediadas por la diana debido a su unión a los receptores CD38.

El aumento de la exposición a isatuximab (área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo a lo largo del intervalo de administración, AUC) es superior al aumento proporcional a la dosis con la administración de 1 a 20 mg/kg cada 2 semanas, mientras que es proporcional a la dosis, sin que se observen desviaciones, con entre 5 y 20 mg/kg administrados una vez a la semana durante 4 semanas y, después, cada 2 semanas. Este resultado se debe a la gran contribución del aclaramiento no lineal mediado por la diana al aclaramiento total con dosis inferiores a 5 mg/kg, la cual se vuelve despreciable con dosis mayores. Tras la administración de 10 mg/kg de isatuximab una vez a la semana durante 4 semanas y, a continuación, cada 2 semanas, la mediana del tiempo hasta alcanzar la situación de equilibrio fue de 18 semanas, con un factor de acumulación de 3,1. En ICARIA-MM, ensayo clínico realizado en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario tratados con isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona, la media (CV%) de la concentración plasmática máxima $C_{\text{máx}}$ prevista y el AUC en situación de equilibrio fue de 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0 %) y 72.600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,7 %), respectivamente. Aunque el cambio de un método de administración de volumen basado en el peso para la perfusión de isatuximab al método de perfusión de volumen fijo resultó en cambios en el t_{max} , el cambio tuvo un impacto limitado en la exposición de la farmacocinética con una $C_{\text{máx}}$ simulada comparable en estado estacionario (283 $\mu\text{g/ml}$ frente a 284 $\mu\text{g/ml}$) y C_{trough} a las 4 semanas (119 $\mu\text{g/ml}$ frente a 119 $\mu\text{g/ml}$) para un paciente con una mediana de peso (76 kg). C_{max} y C_{trough} fueron también comparables para otros grupos de peso de pacientes. En IKEMA, ensayo clínico realizado en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario tratados con isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona, la concentración plasmática máxima media (CV%) prevista, la C_{max} y el AUC en estado estacionario fueron 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9%) y 152.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,8%), respectivamente.

La farmacocinética de isatuximab y pomalidomida, o de isatuximab y carfilzomib no se vio afectada por su administración concomitante.

Distribución

El volumen de distribución total estimado de isatuximab es de 8,75 litros.

Metabolismo

Al ser una proteína de gran tamaño, se espera que la biotransformación de isatuximab tenga lugar mediante procesos no saturables de catabolismo proteolítico.

Eliminación

Isatuximab se elimina por dos vías paralelas, una vía no lineal mediada por la diana que predomina a concentraciones bajas y una vía lineal inespecífica que predomina a concentraciones más altas. En el intervalo de concentraciones plasmáticas terapéuticas, la vía lineal es predominante y disminuye con el tiempo en un 50 %, hasta alcanzarse un valor en la situación de equilibrio de 9,55 ml/h (0,229 l/día). Este valor se asocia a una semivida terminal de 28 días.

Poblaciones especiales

Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional realizados en 476 pacientes con edades comprendidas entre los 36 y los 85 años mostraron una exposición a isatuximab similar entre los pacientes de edad < 75 años (n = 406) y los de edad \geq 75 años (n = 70).

Género

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en 207 mujeres (43,5 %) y 269 varones (56,5 %) no mostró ningún efecto clínicamente significativo del sexo sobre la farmacocinética de isatuximab.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en 377 pacientes de raza blanca (79 %), 25 asiáticos (5 %), 18 de raza negra (4 %) y 33 pacientes de otras razas (7 %) no mostró ningún efecto clínicamente significativo de la raza sobre la farmacocinética de isatuximab.

Peso

Según un análisis de farmacocinética poblacional con datos de 476 pacientes, el aclaramiento de isatuximab aumentó con el aumento del peso corporal, apoyando la dosificación basada en el peso corporal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de isatuximab en pacientes con insuficiencia hepática. De los 476 pacientes de los análisis de farmacocinética poblacional, 65 presentaban insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] o aspartato-aminotransferasa [AST] > LSN) y 1 paciente, insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 veces el LSN y cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de isatuximab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) y de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) sobre la farmacocinética de isatuximab. No obstante, puesto que isatuximab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que se elimine a través del metabolismo mediado por enzimas hepáticas y, por tanto, no se espera que la variación en el funcionamiento hepático afecte a la eliminación de isatuximab (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de isatuximab en pacientes con insuficiencia renal. En los análisis de farmacocinética poblacional realizados en 476 pacientes, se incluyó a 192 con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a 163 con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ TFGe < $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y a 12 con insuficiencia renal grave (TFGe < $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Los análisis no fueron indicativos de la existencia de un efecto clínicamente significativo de la insuficiencia renal de leve a grave sobre la farmacocinética de isatuximab en comparación con la función renal normal.

Un análisis farmacocinético en 22 pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), incluidos pacientes en diálisis (TFGe < $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), no mostró efectos clínicamente significativos de la IRT en la farmacocinética de isatuximab en comparación con los pacientes con función renal normal, leve o moderada.

Población pediátrica

Isatuximab no se evaluó en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, aunque la especie seleccionada no responde

farmacológicamente y, por lo tanto, se desconoce la relevancia para los humanos. No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Clorhidrato de histidina monohidrato
Histidina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión de SARCLISA durante 48 horas a 2 °C – 8 °C, seguido de 8 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar, normalmente, las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No se requiere protección frente la luz para el almacenamiento en la bolsa de perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado que contiene 100 mg de isatuximab en un vial de vidrio transparente incoloro tipo I de 6 ml cerrado con un tapón de bromobutilo recubierto con ETFE (copolímero de etileno y tetrafluoroetileno). Los viales están precintados con un sello de aluminio con un botón gris abatible. El volumen de llenado se ha establecido para garantizar la retirada de 5 ml (es decir, 5,4 ml). Tamaño del envase de uno o tres viales.

25 ml de concentrado que contiene 500 mg de isatuximab en un vial de vidrio transparente incoloro tipo I de 30 ml cerrado con un tapón de bromobutilo recubierto con ETFE (copolímero de etileno y tetrafluoroetileno). Los viales están precintados con un sello de aluminio con un botón azul abatible. El volumen de llenado se ha establecido para garantizar la retirada de 25 ml (es decir, 26 ml). Tamaño de envase de un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para la administración intravenosa

La preparación de la solución de perfusión se debe hacer en condiciones asépticas.

- La dosis (mg) de concentrado de SARCLISA se debe calcular en función del peso del paciente (medido antes de cada ciclo para ajustar la dosis administrada en consecuencia, ver sección 4.2). Puede ser necesario más de un vial para obtener la dosis requerida para el paciente.
- Los viales de concentrado de SARCLISA se deben inspeccionar visualmente antes de la dilución para descartar la presencia de partículas y decoloración.
- No agite los viales.
- Se debe retirar el volumen de diluyente que equivale al volumen requerido de concentrado de SARCLISA de una bolsa de diluyente que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%.
- Extraer el volumen adecuado de concentrado de SARCLISA del vial de SARCLISA y diluirlo en la bolsa de perfusión que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%.
- La bolsa de perfusión debe estar hecha de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC) con di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) o acetato de etilvinilo (EVA).
- Invertir suavemente la bolsa para homogeneizar la solución diluida. No agitar.

Administración

- Administrar la solución para perfusión mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión de tubos intravenosos (de PE, PVC con o sin DEHP, polibudadieno (PBD) o poliuretano (PU)) con un filtro en línea de 0,22 micrones (polietersulfona (PES), polisulfona o nylon).
- Administrar la solución para perfusión durante un período de tiempo que dependerá de la velocidad de perfusión (ver sección 4.2).
- No se requiere protección frente a la luz para la bolsa de perfusión preparada en un entorno de luz artificial estándar.
- SARCLISA no se debe administrar junto con otros medicamentos a través de la misma línea intravenosa.

Eliminación de residuos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30 mayo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de principio activo biológico

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de SARCLISA® en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo está dirigido a:

- aumentar la conciencia sobre el riesgo de interferencia en la tipificación sanguínea (antígeno menor) (prueba de Coombs indirecta positiva) y sus posibles consecuencias clínicas adversas para el paciente;
- proporcionar orientación sobre cómo gestionarlo y;
- reforzar la comunicación entre los profesionales sanitarios (PS) y los pacientes y compartir información fiable y rápida.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice SARCLISA®, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban/dispensen SARCLISA® y los bancos de sangre / centros de transfusión reciban el siguiente paquete informativo para su difusión a través de organismos profesionales:

- Material informativo para profesionales sanitarios y bancos de sangre
- Tarjeta de información para el paciente (para profesionales sanitarios que prescriben/dispensan SARCLISA)

1. MATERIAL INFORMATIVO PARA PROFESIONALES SANITARIOS Y BANCOS DE SANGRE

Los materiales informativos de los profesionales sanitarios y los bancos de sangre incluyen los siguientes elementos:

- ficha técnica o resumen de las características del producto
- el folleto para PSs y bancos de sangre
- la tarjeta de información para el paciente

1.1 Folleto para profesionales sanitarios y bancos de sangre

El folleto de los PSs y bancos de sangre contendrá la siguiente información clave:

Información relevante sobre el tema de seguridad "Interferencia con la determinación del grupo sanguíneo (antígeno menor) (prueba de antiglobulina indirecta positiva (prueba de Coombs indirecta))":

- Isatuximab unido a los glóbulos rojos (RBCs) puede enmascarar la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente
- La determinación del tipo de sangre ABO y Rh del paciente no se ve afectada

Detalles sobre cómo minimizar el tema de seguridad de acuerdo a las medidas adicionales de minimización de riesgos a través de medidas apropiadas:

- Se deben hacer un análisis de sangre y pruebas de detección de todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con isatuximab. Se puede considerar fenotipar antes de empezar el tratamiento con isatuximab de acuerdo con la práctica local.

- Actualmente no hay información disponible sobre cuánto tiempo puede persistir la interferencia con la prueba indirecta de Coombs después de la última perfusión de isatuximab. Según la semivida de isatuximab, la prueba de Coombs indirecta positiva mediada por isatuximab puede persistir durante al menos 6 meses después de la última perfusión de isatuximab, por lo tanto, el profesional sanitario debe aconsejar al paciente que lleve la tarjeta del paciente hasta al menos 6 meses después de que el tratamiento haya finalizado.
- Los métodos que permiten reducir las interferencias incluyen el tratamiento reactivo de los RBCs con ditiotreitol (DTT) para interrumpir la unión de isatuximab, u otros métodos validados localmente. Dado que los antígenos del sistema de grupo sanguíneo Kell también son sensibles al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando RBCs tratados con DTT.
- Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar RBCs compatibles ABO/Rh sin la realización de pruebas cruzadas de acuerdo con las prácticas locales del Servicio de Transfusiones.
- En caso de una transfusión planificada, los PSs deben notificar a los centros de transfusión de sangre acerca del riesgo de interferencia con las pruebas de antiglobulina indirectas.
- Se debe enfatizar la necesidad de consultar la FT
- Indique al profesional sanitario acerca de la necesidad de entregar la tarjeta del paciente a los pacientes y aconsejarles que consulten el Prospecto.

Tarjeta de información para el paciente

La tarjeta del paciente contendrá la siguiente información de forma breve y concisa sobre el riesgo de “Interferencia con la determinación del grupo sanguíneo (antígeno menor) (prueba de antiglobulina indirecta positiva (prueba de Coombs indirecta)” tanto para los pacientes como para los PS consultados por el paciente:

- Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluyendo en condiciones de emergencia, que indique que el paciente está utilizando SARCLISA (isatuximab), y que este tratamiento está asociado con el riesgo importante de interferencia identificado con la prueba indirecta de antiglobulina para la determinación del grupo sanguíneo (antígeno menor) (prueba de Coombs indirecta), que puede persistir durante al menos 6 meses después de la última perfusión de isatuximab
- Una referencia clara de que el paciente debe continuar portando esta tarjeta hasta al menos 6 meses después de finalizado el tratamiento.
- Datos de contacto del prescriptor y el paciente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
isatuximab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de isatuximab en 5 ml de concentrado.
Cada vial contiene 500 mg de isatuximab en 25 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, clorhidrato de histidina monohidrato, histidina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial, 100 mg/ 5ml

3 viales, 100 mg/5 ml

1 vial, 500 mg/25 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
isatuximab
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Sarclisa 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión isatuximab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sarclisa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sarclisa
3. Cómo se administra Sarclisa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sarclisa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sarclisa y para qué se utiliza

Qué es Sarclisa

Sarclisa es un medicamento frente al cáncer que contiene el principio activo isatuximab que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “anticuerpos monoclonales”.

Los anticuerpos monoclonales, como Sarclisa, son proteínas diseñadas para reconocer y adherirse a una sustancia diana. En el caso de Sarclisa, la diana es una sustancia denominada CD38 que se encuentra en las células del mieloma múltiple, un cáncer de la médula ósea. El medicamento se une a múltiples células del mieloma, ayudando a las defensas naturales de su cuerpo (sistema inmune) a identificarlas y destruirlas.

Para qué se utiliza

Sarclisa se utiliza para tratar el mieloma múltiple en pacientes que han recibido tratamientos previos para el mieloma múltiple.

Se utiliza junto con otras dos combinaciones de medicamentos:

- pomalidomida y dexametasona o
- carfilzomib y dexametasona

Si tiene alguna duda acerca de cómo funciona Sarclisa o acerca de su tratamiento con Sarclisa, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sarclisa

No use Sarclisa

- si es alérgico a isatuximab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Sarclisa y siga todas las instrucciones cuidadosamente.

Reacciones a la perfusión

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si tiene signos de reacciones a la perfusión durante o después de la perfusión de Sarclisa - consulte en la sección 4 la lista de signos de "Reacciones a la perfusión".

- Antes de comenzar la perfusión de Sarclisa, se le pueden administrar medicamentos para reducir las reacciones a la perfusión (ver sección 3).
- Las reacciones a la perfusión pueden suceder durante la perfusión de Sarclisa o después de la perfusión y pueden ser graves. Estas reacciones son reversibles. El personal del hospital le vigilará de cerca durante el tratamiento.

Si tiene una reacción a la perfusión, su médico o enfermero pueden administrarle medicamentos adicionales para tratar sus síntomas y prevenir complicaciones. También pueden suspender el tratamiento temporalmente, reducir la velocidad o suspender completamente la perfusión de Sarclisa.

Fiebre y bajo número de glóbulos blancos

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si experimenta fiebre, ya que puede ser un signo de infección. Sarclisa puede reducir el número de glóbulos blancos, que son importantes para combatir las infecciones.

Su médico o enfermero comprobará sus recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento con Sarclisa. Su médico puede recetarle un medicamento antibiótico o antiviral (por ejemplo, para el herpes zóster [culebrilla]) para ayudar a prevenir infecciones, o un medicamento para ayudar a aumentar el recuento de glóbulos blancos durante el tratamiento con Sarclisa.

Problemas del corazón

Hable con su médico o enfermera antes de usar Sarclisa en combinación con carfilzomib y dexametasona si tiene problemas cardíacos o si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón. Comuníquese con su médico o enfermera de inmediato si tiene alguna dificultad para respirar, tos o hinchazón de las piernas.

Riesgo de nuevos cánceres

Se han producido nuevos cánceres en pacientes durante el tratamiento con Sarclisa cuando se administra con pomalidomida y dexametasona o con carfilzomib y dexametasona. Su médico o enfermera lo controlará para detectar nuevos cánceres durante el tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral

Se puede producir una descomposición rápida de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral). Los síntomas pueden incluir latidos cardíacos irregulares, convulsiones (ataques), confusión, calambres musculares o disminución de la producción de orina. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.

Transfusión de sangre

Si usted necesita una transfusión de sangre, primero se le realizará un análisis de sangre para determinar su grupo sanguíneo.

Informe a la persona que le está haciendo el análisis de sangre de que usted está siendo tratado con Sarclisa. Esto es debido a que podría afectar a los resultados de este análisis de sangre durante al menos 6 meses después de su última dosis de Sarclisa.

Niños y adolescentes

Sarclisa no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que este medicamento no se ha probado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Sarclisa

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de plantas.

Informe a su médico o enfermero antes de recibir Sarclisa si alguna vez ha tomado un medicamento para el corazón.

Sarclisa se usa junto con otras dos combinaciones de medicamentos para tratar el mieloma múltiple:

- Pomalidomida y dexametasona o
- Carfilzomib y dexametasona

Para obtener información sobre estos otros medicamentos utilizados con Sarclisa, consulte sus prospectos.

Embarazo

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Sarclisa.

No se recomienda el uso de Sarclisa durante el embarazo. Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre el uso de Sarclisa.

Para obtener información acerca del embarazo y otros medicamentos que se toman junto con Sarclisa, consulte el prospecto de estos otros medicamentos.

Lactancia

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

- Esto se debe a que Sarclisa puede pasar a la leche materna. Se desconoce cómo podría afectar al bebé.
- Usted y su médico decidirán si el beneficio de la lactancia materna es mayor que el riesgo para su bebé.

Anticoncepción

Las mujeres que reciban Sarclisa y puedan quedarse embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz. Consulte con su médico acerca del método anticonceptivo que debe usar durante este tiempo. Use anticonceptivos durante el tratamiento y durante 5 meses después de la última dosis de Sarclisa.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Sarclisa afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, Sarclisa se usa con otros medicamentos que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Por favor consulte el prospecto de los otros medicamentos que toma con Sarclisa.

3. Cómo se administra Sarclisa

Cuánto Sarclisa recibirá

La cantidad de Sarclisa que se le administrará está basada en su peso corporal. La dosis recomendada es de 10 mg de Sarclisa por kilogramo de peso corporal.

Cómo se administra Sarclisa

Su médico o enfermero le administrará Sarclisa por goteo en una vena (perfusión intravenosa).

Con qué frecuencia se administra Sarclisa

Sarclisa se utiliza en ciclos de tratamiento de 28 días (4 semanas). Se utiliza junto con otros dos medicamentos, ya sea pomalidomida y dexametasona o carfilzomib y dexametasona.

- En el ciclo 1: Sarclisa se administra una vez por semana los días 1, 8, 15 y 22.
- En el ciclo 2 y posteriores: Sarclisa se administra cada 2 semanas, en los días 1 y 15.

Su médico continuará tratándolo con Sarclisa siempre que sea beneficioso para usted y sean aceptables los efectos adversos.

Medicamentos utilizados antes de Sarclisa

Se le administrarán los siguientes medicamentos antes de la perfusión de Sarclisa. Esto es para ayudar a reducir sus posibilidades de tener reacciones a la perfusión:

- medicamentos para reducir reacciones alérgicas (antihistamínicos)
- medicamentos para reducir la inflamación (corticosteroides)
- medicamentos para reducir el dolor y la fiebre

Si olvida una dosis de Sarclisa

Es muy importante que acuda a todas sus citas para asegurarse que recibe su tratamiento en el tiempo correcto para que funcione adecuadamente. Si se olvida alguna cita, llame a su médico o enfermero lo antes posible para reprogramar su cita.

Su médico o enfermero decidirá cómo debe continuar su tratamiento.

Si recibe más Sarclisa del que debiera

Su médico o enfermero le administrará Sarclisa. Si accidentalmente se le administra demasiada cantidad (sobredosis), su médico tratará y controlará sus efectos adversos.

Si interrumpe el tratamiento con Sarclisa

No interrumpa el tratamiento con Sarclisa a menos que lo haya hablado con su médico.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico hablará con usted de los efectos adversos de Sarclisa y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento con Sarclisa.

El personal del hospital controlará de cerca su estado durante el tratamiento. Infórmeles de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos:

Reacciones a la perfusión – Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
Informe a su médico o enfermero inmediatamente si no se siente bien durante o después de la perfusión de Sarclisa.

Los signos graves de reacción a la perfusión incluyen:

- presión arterial alta (hipertensión)
- falta de aliento
- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica que afecta hasta 1 de cada 100 personas) con dificultad para respirar e hinchazón de la cara, boca, garganta, labios o lengua.

Los signos más frecuentes de reacción a la perfusión incluyen:

- falta de aliento
- tos
- escalofríos
- náuseas

También puede tener otros efectos adversos durante la perfusión. Su médico o enfermero pueden decidir suspender temporalmente, reducir la velocidad o suspender completamente la perfusión de Sarclisa. También pueden administrarle medicamentos adicionales para tratar sus síntomas y prevenir complicaciones.

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si se siente mal durante o después de la perfusión de Sarclisa.

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si tiene alguno de los efectos adversos que se enumeran a continuación:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- número bajo de glóbulos rojos (anemia)
- número bajo de algunos glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos), los cuales son importantes para combatir las infecciones
- número bajo de un tipo de células sanguíneas llamadas plaquetas, las cuales ayudan a coagular la sangre (trombocitopenia). Informe a su médico o enfermero si tiene algún hematoma o sangrado inusual
- infección pulmonar (neumonía)
- infección de las vías respiratorias (como la nariz, los senos nasales o la garganta)
- diarrea
- bronquitis
- falta de aliento
- náuseas
- fiebre con una disminución grave de algunos glóbulos blancos (neutropenia febril) (para más información, ver sección 2)
- vómitos
- presión arterial alta (hipertensión)
- tos
- cansancio (fatiga)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- problemas cardíacos, que pueden presentarse como dificultad para respirar, tos o hinchazón de las piernas cuando se administra Sarclisa con carfilzomib y dexametasona
- disminución del apetito
- pérdida de peso
- latido cardíaco irregular (fibrilación auricular)
- herpes zóster (culebrilla)

Si sufre alguno de los anteriores efectos adversos, o no está seguro, hable con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sarclisa

Sarclisa se debe almacenar en el hospital o clínica.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el vial después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar
 Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sarclisa

- El principio activo de Sarclisa es isatuximab.
- Un mililitro de concentrado contiene 20 mg de isatuximab.
- Cada vial de concentrado contiene 100 mg de isatuximab en 5 ml de concentrado o 500 mg de isatuximab en 25 ml de concentrado.
- Los demás componentes (excipientes) son sacarosa, clorhidrato de histidina monohidrato, histidina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Sarclisa es un concentrado para solución para perfusión. Es un líquido incoloro a ligeramente amarillo, esencialmente libre de partículas visibles. Cada envase de Sarclisa contiene 1 o 3 viales de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
 82 avenue Raspail
 94250 Gentilly
 Francia

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
 Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
 Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y tratamientos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Los viales de SARCLISA son de un solo uso. La solución para perfusión se debe preparar en condiciones asépticas y administrarse por un profesional de la salud en un entorno donde haya instalaciones de reanimación disponibles.

Preparación y administración de SARCLISA

- Calcular la dosis (mg) del concentrado de SARCLISA que se precisa, y determinar la cantidad de viales necesarios para la dosis de 10 mg/kg, en función del peso del paciente. Se puede necesitar más de un vial.
- Inspeccionar visualmente el concentrado de SARCLISA antes de la dilución para descartar la presencia de partículas y decoloración.
- Retirar el volumen de diluyente que equivale al volumen requerido de concentrado de SARCLISA de una bolsa de diluyente que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%.
- Extraer el volumen adecuado de concentrado de SARCLISA del vial de SARCLISA y diluirlo en la bolsa de perfusión que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%.
La bolsa de perfusión debe estar hecha de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC) con di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) o acetato de etilvinilo (EVA).
- Invertir suavemente la bolsa para homogeneizar la solución diluida. No agitar.
- Administrar la solución para perfusión mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión de tubos intravenosos (de PE, PVC con o sin DEHP, polibudadieno (PBD) o poliuretano (PU)) con un filtro en línea de 0,22 micrones (polietersulfona (PES), polisulfona o nylon).
- Administrar la solución para perfusión durante un período de tiempo que dependerá de la velocidad de perfusión (ver sección 4.2 de Ficha Técnica).
- La solución para perfusión de SARCLISA preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar, normalmente, las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
- No se requiere protección frente a la luz para la bolsa de perfusión preparada en un entorno de luz artificial estándar.
- SARCLISA no se debe administrar junto con otros medicamentos a través de la misma línea intravenosa.

Deseche toda la solución no utilizada. Todos los materiales que se han utilizado para la dilución y administración se deben eliminar de acuerdo con los procedimientos estándar.