



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000065-23-8

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000065-23-8 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SARCLISA/ISATUXIMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 59.562.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. los nuevos prospecto e

información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SARCLISA/ISATUXIMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 59.562, que constan como IF-2024-01320813-APN-DECBR#ANMAT, IF-2024-01320725-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.562, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000065-23-8

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.18 13:56:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 13:56:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
SARCLISA®
Isatuximab 20mg/ml
Concentrado para solución para infusión –vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ALEMANA

Vial de Concentrado de SARCLISA® 100 mg/5 ml para solución para infusión
Vial de Concentrado de SARCLISA® 500 mg/25 ml para solución para infusión

FÓRMULA

SARCLISA® de 100 mg/5 ml:

- Un vial de un solo uso de concentrado contiene 100 mg de isatuximab en un volumen total de 5 ml.
Excipientes: Sacarosa, histidina hidrocloreto monohidrato, histidina 20 mM, polisorbato 80, agua para inyección.
El pH de la solución es de 6,0.

SARCLISA® de 500 mg/25 ml:

- Un vial de un solo uso de concentrado contiene 500 mg de isatuximab en un volumen total de 25 ml.
Excipientes: Sacarosa, histidina hidrocloreto monohidrato, histidina 20 mM, polisorbato 80, agua para inyección.
El pH de la solución es de 6,0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: **Anticuerpo monoclonal dirigido a CD38**

Código ATC: L01FC02

INDICACIONES

SARCLISA® está indicado:

- en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos terapias previas que incluyan lenalidomida y un inhibidor de proteasoma (*proteasome inhibitor*, PI) 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 Características Farmacológicas/Propiedades)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Anticuerpo monoclonal dirigido a CD38. Es producido a partir de una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [Chinese Hamster Ovary, CHO]) mediante un proceso de producción de lote alimentado (fed-batch).

Acción Farmacológica

El isatuximab es un anticuerpo monoclonal derivado de la IgG1 que se une a un epítipo extracelular específico del receptor de CD38 y desencadena varios mecanismos que producen la muerte de las células tumorales que expresan CD38. CD38 es una glicoproteína transmembrana con actividad ectoenzimática, que se expresa en neoplasias malignas hematológicas y se expresa de manera elevada y uniforme en las células del mieloma múltiple.

El isatuximab actúa mediante mecanismos dependientes del fragmento cristalizante (Fc) de la IgG como citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) y citotoxicidad dependiente del complemento (complement dependent cytotoxicity,

CDC). El isatuximab también puede desencadenar la muerte celular del tumor mediante la inducción de apoptosis a través de un mecanismo independiente del Fc.

En células mononucleares de sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) humanas, los linfocitos citolíticos naturales (natural killer, NK) expresan los más altos niveles de CD38. In vitro, el isatuximab puede activar las células NK en ausencia de células tumorales objetivo con CD38 positivo mediante un mecanismo que es dependiente de la porción Fc del isatuximab. Además, el isatuximab inhibe los Treg que expresan niveles más altos de CD38 en pacientes con MM en comparación con personas sanas.

El isatuximab bloquea la actividad enzimática de CD38 que cataliza la síntesis y la hidrólisis del adenosín difosfato (ADP) ribosa cíclico (ADPRc), un agente de movilización de calcio, lo que podría contribuir con las funciones inmunoregulatoras. El isatuximab inhibe la producción de ADPRc a partir del NAD extracelular en las células del mieloma múltiple.

La combinación de isatuximab y pomalidomida in vitro aumenta la lisis celular de las células del mieloma múltiple con expresión de CD38 por parte de las células efectoras (ADCC) y mediante la destrucción directa de células tumorales en comparación con el isatuximab solo. En experimentos in vivo con un modelo de xenoinjerto humano de mieloma múltiple se demostró que la combinación de isatuximab y pomalidomida produce una mayor actividad antitumoral en comparación con la actividad del isatuximab o la pomalidomida solos.

Farmacodinamia

La actividad farmacodinámica del isatuximab se caracterizó en monoterapia. Se observó una disminución en los recuentos absolutos de células NK totales (incluidas células NK CD16+ baja CD56+ brillante inflamatoria y CD16+ brillante CD56+ dim citotóxica), células B CD19+, células T CD4+ y TREG (CD3+, CD4+ CD25+ CD 127-) en la sangre periférica. La disminución de TREG fue mayor en pacientes con respuesta en comparación con los pacientes sin respuesta.

Se utilizó la secuenciación de ADN del receptor de las células T (T-cell receptor, TCR) para cuantificar la expansión de los clones de células T individuales, cada uno de ellos con un único TCR que confiere especificidad para el antígeno. En pacientes con mieloma múltiple, SARCLISA® en monoterapia indujo la expansión clonal del repertorio de receptores de células T.

Dos pacientes con mieloma múltiple que tuvieron una respuesta clínica con el tratamiento con SARCLISA® desarrollaron respuestas de las células T contra CD38 y los antígenos asociados al tumor. En el mismo estudio de monoterapia, dos pacientes que no respondieron a SARCLISA® no presentaron dicha respuesta de células T.

En pacientes con mieloma múltiple tratados con SARCLISA® en combinación con pomalidomida y dexametasona, se observó una disminución en los recuentos absolutos de las células NK totales (incluidas células NK CD16 + bajo CD56+ brillante inflamatorias y CD16+ brillante CD56+ dim citotóxicas) y células B CD19+ en la sangre periférica. Se observó un aumento de células T CD4+ y TREG (CD3+, CD4+ CD25+ CD 127-) en toda la población tratada y en los pacientes sin respuesta.

Los efectos farmacodinámicos de SARCLISA® en pacientes con mieloma múltiple respaldan su mecanismo de acción inmunomodulador. Además de sus funciones efectoras, SARCLISA® indujo la respuesta de células T, lo que indica una respuesta inmunitaria adaptativa

Eficacia clínica y seguridad

ICARIA-MM (EFC14335)

La eficacia y la seguridad de SARCLISA® en combinación con pomalidomida y dexametasona se evaluaron en ICARIA-MM (EFC14335), un estudio de fase III multicéntrico, multinacional, aleatorizado, abierto, con dos brazos de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario. Los pacientes habían recibido al menos dos tratamientos previos con lenalidomide y un inhibidor de proteasomas.

Un total de 307 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir SARCLISA® en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd, 154 pacientes) o pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd, 153 pacientes). El tratamiento se administró en ambos grupos en ciclos de 28 días hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. SARCLISA® de 10 mg/kg se administró como una infusión intravenosa una vez por semana en el primer ciclo y cada dos semanas de allí en adelante. La pomalidomida de 4 mg se administró por vía oral una vez al día desde el día 1 hasta el día 21 de cada ciclo de 28 días. La dexametasona (por vía oral/intravenosa) de 40 mg (20 mg para los pacientes ≥75 años de edad) se administró en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

En general, las características demográficas y de la enfermedad al inicio eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad de los pacientes fue de 67 años (rango de 36 a 86), 19,9 % de los pacientes tenían ≥ 75 años, el 10,4 % de los pacientes ingresaron al estudio con un historial de EPOC o asma. La proporción de pacientes con falla renal (depuración de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²) fue del 38,7 % en el grupo de Isa-Pd frente al 33,8 % en el grupo de Pd. El estadio según el Sistema Internacional de Estadificación (*International Staging System, ISS*) en el momento del diagnóstico inicial fue I en el 25,1%, II en el 31,6 % y III en el 28,0 % de los pacientes. En general, el 19,5 % de los pacientes tenían riesgo alto de alteraciones cromosómicas en el momento del ingreso al estudio; del (17p), t (4;14) y t (14;16) estuvieron presentes en el 12,1 %, 8,5 % y 1,6 % de los pacientes, respectivamente.

La mediana de la cantidad de líneas de terapia anteriores fue de 3 (rango de 2 a 11). Todos los pacientes recibieron anteriormente un inhibidor de proteasomas, todos los pacientes recibieron anteriormente lenalidomide y el 56,4 % de los pacientes recibieron anteriormente un trasplante de células madre. La mayoría de los pacientes (92,5 %) eran refractarios a la lenalidomide, el 75,9 % a un inhibidor de proteasomas, el 72,6 % tanto a un inmunomodulador como a un inhibidor de proteasomas y el 59% de los pacientes eran refractarios a la lenalidomide en la última línea de terapia.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 41,0 semanas para el grupo de Isa-Pd en comparación con 24,0 semanas para el grupo de Pd.

La supervivencia sin progresión (*progression free survival, PFS*) fue el criterio de valoración principal de eficacia de ICARIA-MM. La PFS fue significativamente mayor en el grupo de Isa-Pd en comparación con el grupo de Pd. La mediana de la PFS fue de 11,53 meses (IC del 95 %: 8,936-13,897) en el grupo de Isa-Pd frente a 6,47 meses (IC del 95 %: 4,468-8,279) en el grupo de Pd (cociente de riesgos [*hazard ratio, HR*] = 0,596; IC del 95 %: 0,436-0,814. $p = 0,0010$), lo que representa un 40,4 % de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con Isa-Pd. Un Comité Independiente de Respuesta evaluó los resultados de la PFS en función de los datos del laboratorio central de la proteína M y la revisión central de imágenes radiológicas de diagnóstico utilizando los criterios del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 5 y las curvas de Kaplan-Meier de la PFS y la supervivencia global (OS) se proporcionan en las Figuras 1 y 2:

Tabla 5: Eficacia de SARCLISA® en combinación con pomalidomida y dexametasona frente a pomalidomida y dexametasona en dosis bajas en el tratamiento del mieloma múltiple (análisis por intención de tratar)

Criterio de valoración	SARCLISA® + pomalidomida + dexametasona N = 154	Pomalidomida + dexametasona N = 153
Tasa de respuesta global^a		
Sujetos con respuesta (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	93 (60,4)	54 (35,3)
[IC del 95 %] ^b	[0,5220-0,6817]	[0,2775-0,4342]
Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^c	<0,0001	
Respuesta completa estricta (<i>stringent complete response, sCR</i>) + respuesta completa (<i>complete response, CR</i>), n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)

Muy buena respuesta parcial (<i>very good partial response</i> , VGPR), n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Respuesta parcial (<i>partial response</i> , PR), n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR o mejor n (%)	49 (31,8)	13 (8,5)
[IC del 95 %] ^b	[0,2455-0,3980]	[0,0460-0,1409]
Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^c	<0,0001	
Duración de la respuesta^d (RP o mejor)		
Mediana en meses [IC del 95 %] ^e	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]
Cociente de riesgos ^c [IC del 95 %]	0,828 [0,464-1,474]	
Tasa negativa de enfermedad residual mínima^f (%)	5,2	0

^a El IRC evaluó la sCR, CR, VGPR y PR utilizando los criterios de respuesta del IMWG.

^b Calculado mediante el método de Clopper-Pearson.

^c Estratificado según la edad (<75 años frente a ≥75 años) y cantidad de líneas de tratamiento previas (2 o 3 frente a >3) según el sistema de IRT. Nivel de significación unilateral de 0,025.

^d Se basa en los pacientes con respuesta en la población ITT. Estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta.

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

^f En función de un nivel de sensibilidad de 10⁻⁵ mediante secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS)

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

NR: no alcanzado

En los pacientes con citogenética de alto riesgo (evaluación del laboratorio central), la mediana de la PFS fue de 7,49 (IC del 95 %: 2,628 a NC) en el grupo de Isa-Pd y de 3,745 (IC del 95 %: 2,793 a 7,885) en el grupo de Pd (HR = 0,655; IC del 95 %: 0,334 a 1,283). También se observaron mejoras en la PFS en el grupo de Isa-Pd en los pacientes ≥75 años (HR = 0,479; IC del 95 %: 0,242 a 0,946), con estadio III del ISS en el momento del ingreso al estudio (HR = 0,635; IC del 95 %: 0,363 a 1,110), con depuración de creatinina inicial <60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; IC del 95 %: 0,297 a 0,847), con >3 líneas de tratamiento anteriores (HR = 0,590; IC del 95 %: 0,356 a 0,977) en pacientes refractarios al tratamiento previo con lenalidomide (HR = 0,593; IC del 95 %: 0,431 a 0,816) o inhibidor de proteasomas (HR = 0,578; IC del 95 %: 0,405 a 0,824) y en pacientes resistentes a la lenalidomide en la última línea antes del ingreso al estudio (HR = 0,601; IC del 95 %: 0,436 a 0,828).

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta en sujetos con respuesta fue 35 días en el grupo de Isa-Pd frente a 58 días en el grupo de Pd. La una mediana del tiempo de seguimiento de 52,44 meses, la mediana final de la supervivencia general fue de 24,57 meses en el grupo de Isa-Pd y de 17,71 meses en el grupo de Pd (HR = 0,776; IC del 95 %: de 0,594 a 1,015). La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento contra el mieloma fue de 15,51 meses en el grupo de Isa-Pd y de 8,87 meses en el grupo de Pd (HR = 0,548; IC del 95 %: de 0,417 a 0,718).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la PFS - Población ITT - ICARIA-MM (evaluación del IRC)

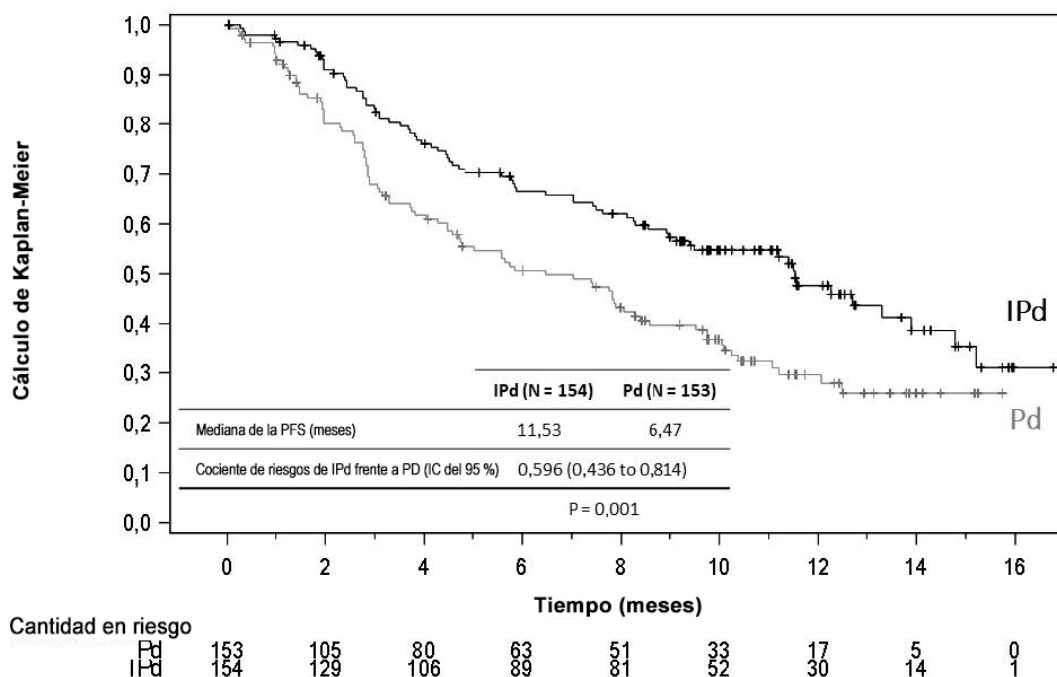
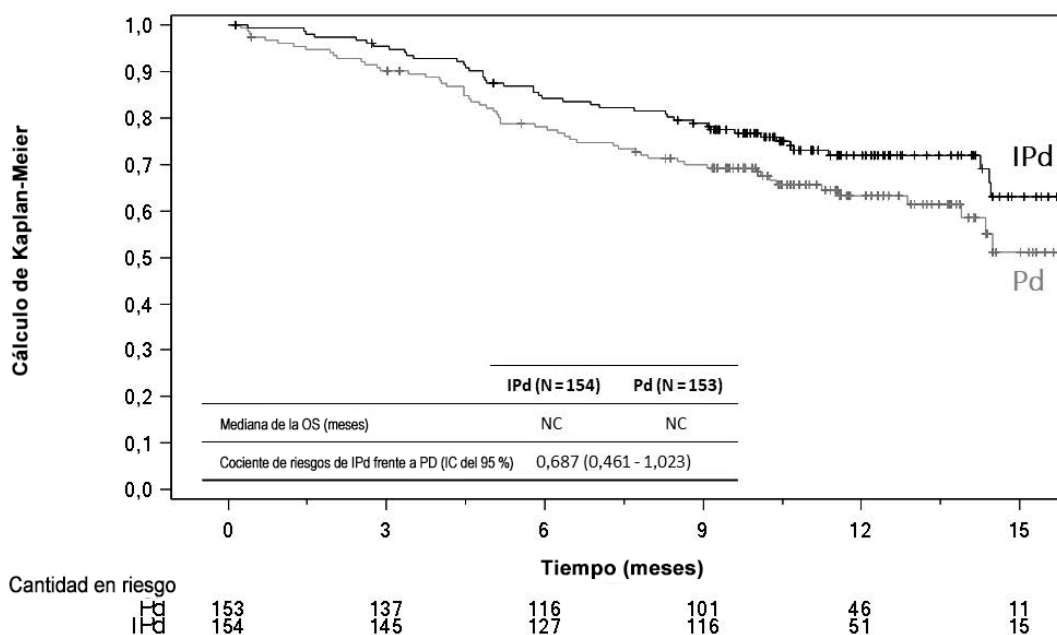


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la OS - Población ITT - ICARIA-MM



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 Posología /Dosificación-Modo de Administración 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 brazos, 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 duración media 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 el criterio de valoración principal de eficacia de IKEMA. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 20,73 meses, el análisis principal de la SSP mostró una significativa mejora estadística en la SLP que representó 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 6: Eficacia de SARCLISA en combinación con carfilzomib y dexametasona versus carfilzomib y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple (análisis por intención de tratar)

Criterio de valoración	SARCLISA + carfilzomib + dexametasona N =179	Carfilzomib + dexametasona N = 123
Supervivencia libre de progresión^a		
Mediana (meses)	NR	19.15
[95% CI]	[NR -NR]	[15.77-NR]
Cociente de riesgos instantáneos	0.531 [0.318-0.889]	
Hazard ratio ^b [99% CI]		

Criterio de valoración	SARCLISA + carfilzomib + dexametasona N =179	Carfilzomib + dexametasona N = 123
Vakir de p (prueba de orden logarítmico estratificada) ^b	0.0013	
Tasa de respuesta global^c Pacientes con respuesta (sCR + CR + VGPR + PR) [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 (sCR+CR+VGPR) [IC del 95%] ^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 *(RO o mejor) Mediana en meses [IC del 95%] ⁱ Cociente de riesgos instantáneos ^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 WorkingGroup*, 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 brazo Isa-Kd.
NR: no alcanzado.

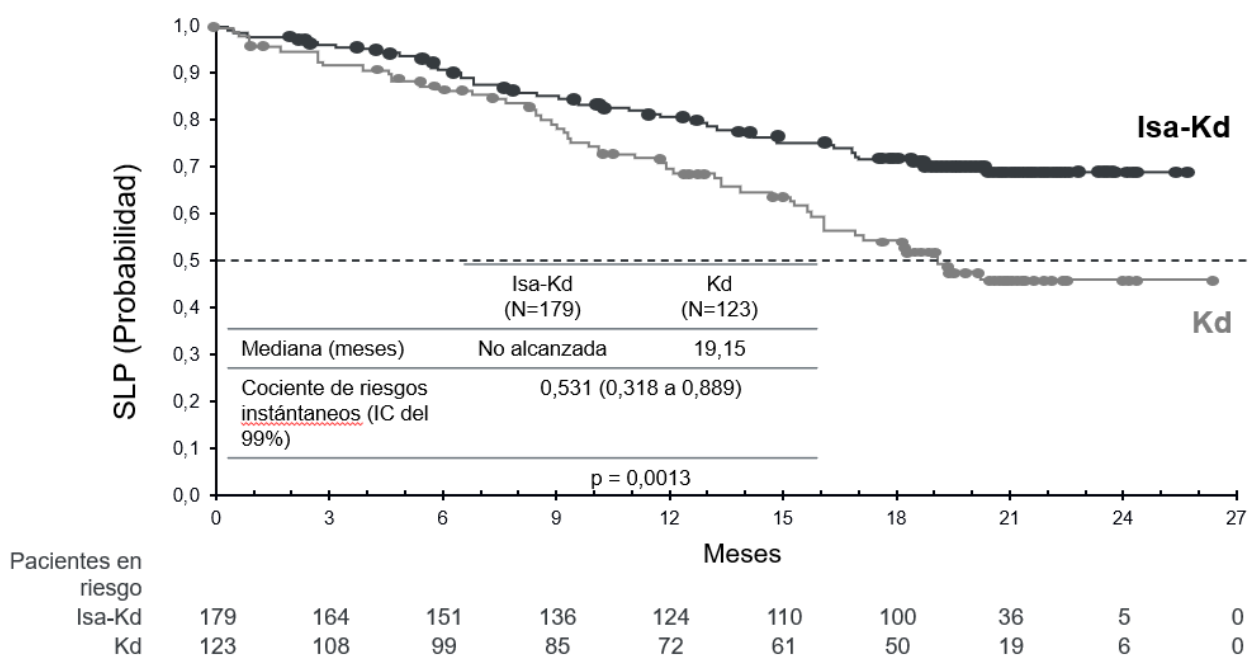
Se observaron mejoras en la SLP en el grupo Isa-Kd en pacientes con citogenética de alto riesgo (evaluación del laboratorio central, HR = 0,724; IC del 95%: 0,361 a 1,451), con ganancia (1q21) de anomalías cromosómicas (HR = 0,569; IC del 95% : 0,330 a 0,981), ≥65 años (HR = 0,429; IC del 95%: 0,248 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.

A una mediana de tiempo de seguimiento de 43,96 meses, el análisis final de la SSP mostró una mediana de la SSP de 35,65 meses para el grupo de Isa-Kd en comparación con 19,15 meses para el grupo de Kd,

con un cociente de riesgos instantáneos de 0,576 (IC del 95,4 %: de 0,418 a 0,792). La respuesta completa final, determinada mediante un ensayo de IFE validado específico para isatuximab (Sebia Hydrashift) (ver sección Interferencias con las pruebas de laboratorio y de diagnóstico), fue del 44,1 % en el grupo de Isa-Kd en comparación con el 28,5 % en el grupo de Kd, con un cociente de posibilidades de 2,094 (IC del 95 %: de 1,259 a 3,482, p descriptiva = 0,0021). En el 26,3 % de los pacientes del grupo de Isa-Kd, tanto la negatividad de EMR como la RC se cumplieron en comparación con el 12,2 % del grupo de Kd, con un cociente de posibilidades de 2,571 (IC del 95 %: de 1,354 a 4,882, p descriptiva = 0,0015)

Farmacocinética

La farmacocinética de SARCLISA® se evaluó en 476 pacientes con mieloma múltiple tratados con infusión intravenosa de SARCLISA® como agente único o en combinación con pomalidomida/dexametasona, en dosis que oscilaron entre 1 y 20 mg/kg, administrado una vez por semana, cada 2 semanas o cada 2 semanas durante 8 semanas y luego cada 4 semanas o semanal durante 4 semanas y luego cada 2 semanas.

SARCLISA® muestra una farmacocinética no lineal con disposición del fármaco mediada por objetivo debido a su unión al receptor CD38.

La exposición a SARCLISA® (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo en el transcurso de un intervalo de dosificación, AUC) aumenta de manera mayor que proporcional a la dosis de 1 a 20 mg/kg después del esquema de administración cada 2 semanas, mientras que no se observa desviación en la proporcionalidad de la dosis entre 5 y 20 mg/kg después del esquema de administración semanal durante 4 semanas y luego cada 2 semanas. Después de la administración de SARCLISA® de 10 mg/kg semanal durante 4 semanas y luego cada 2 semanas, la mediana de tiempo hasta alcanzar el estado estacionario fue de 18 semanas con una acumulación de 3,1 veces. 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_{máx.}) prevista y el AUC en estado estacionario fueron de 351 µg/ml (36,0 %) y 72.600 µ.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_{máx} simulada comparable en estado estacionario (283 µg/ml frente a 284 µg/ml) y C_{trough} a las 4 semanas (119 µg/ml frente a 119 µg/ml) para un paciente con peso medio (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 de equilibrio fueron 637 µg/ml (30,9%) y 152.000 µg.h/ml (37,8%), respectivamente.

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

Absorción

No hay absorción ya que SARCLISA® se administra por vía intravenosa.

Distribución

El total estimado del volumen de distribución de SARCLISA® es de 8,75 l.

Metabolismo

Por ser una proteína grande, se espera que el isatuximab se metabolice mediante procesos de catabolismo proteolítico no saturables.

Eliminación

SARCLISA® se elimina por dos vías paralelas, una vía no lineal mediada por el objetivo que predomina en concentraciones bajas y una vía lineal no específica que predomina en concentraciones más altas. En el rango de las concentraciones plasmáticas terapéuticas, la vía lineal es predominante y disminuye con el tiempo en un 50 % hasta un valor en estado estacionario de 0,00955 l/h (0,229 l/día). Esto está asociado con una semivida terminal de 28 días.

Poblaciones especiales

Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional de 476 pacientes de 36 a 85 años de edad mostraron una exposición similar a SARCLISA® en pacientes ≤75 años de edad frente >75 años de edad (n = 70)

Pediátrica

SARCLISA® no se evaluó en pacientes menores de 18 años de edad

Sexo

El sexo no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de SARCLISA®

Raza

La raza (caucásica, negra, asiática y demás razas) no tuvo un efecto de significación clínica en la farmacocinética de SARCLISA®

Peso corporal

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.

Falla hepática

No se han realizado estudios formales de isatuximab en pacientes con falla hepática. De los 476 pacientes de los análisis de farmacocinética poblacional, 65 pacientes presentaron falla hepática leve [bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el límite superior normal (ULN) o aspartato aminotransferasa (AST) >ULN] y 1 paciente tuvo falla hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 veces el ULN y cualquier AST). La falla hepática leve no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de SARCLISA®. Se desconoce el efecto de la falla hepática moderada (bilirrubina total >1,5 veces a 3 veces el ULN y cualquier AST) y severa (bilirrubina total >3 veces el ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de SARCLISA®.

Falla renal

No se han realizado estudios formales de isatuximab en pacientes con falla renal. Los análisis de farmacocinética poblacional en 476 pacientes incluyeron 192 pacientes con falla renal leve (60 ml/min/1,73 m² ≤ tasa de filtración glomerular estimada (estimated glomerular filtration rate, e-GFR) <90 ml/min/1,73 m²), 163 pacientes con falla renal moderada (30 ml/min/1,73 m² ≤ e-GFR <60 ml/min/1,73 m²) y 12 pacientes con falla renal severa (e-GFR <30 ml/min/1,73 m²). Los análisis no sugirieron efectos clínicamente significativos de la falla renal leve a severa en la farmacocinética de SARCLISA® en comparación con la función renal normal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Medicación previa

Debe usarse medicación previa antes de la infusión de SARCLISA® con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión:

- Dexametasona de 40 mg, por vía oral o intravenosa (o 20 mg por vía oral o intravenosa en pacientes ≥75 años de edad): 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.
- Acetaminofeno de 650 mg y 1000 mg por vía oral (o equivalente).
- Difenhidramina de 25 mg a 50 mg por vía intravenosa u oral (o equivalente [p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). Se prefiere la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones.

La dosis recomendada anteriormente de dexametasona (por vía oral o intravenosa) corresponde a la dosis total que se administrará solo una vez antes de la infusión, como parte de la premedicación y del tratamiento de base, antes de la administración de SARCLISA® y pomalidomida y antes de la administración de isatuximab y carfilzomib.

Los agentes recomendados de la premedicación deben administrarse de 15 a 60 minutos antes de comenzar una infusión de SARCLISA®. Es posible que se reconsidere la necesidad de premedicación subsiguiente en el caso de los pacientes que no experimenten una reacción a la infusión tras las primeras 4 administraciones de SARCLISA®.

Posología

SARCLISA® debe ser administrado por un profesional de atención médica, en un entorno en el que estén disponibles las instalaciones para reanimación.

La dosis recomendada de SARCLISA® es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como una infusión intravenosa en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-PD) o en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd), de acuerdo con el esquema de la Tabla 1

Tabla 1: Esquema de administración de dosis de SARCLISA® en combinación con pomalidomida y dexametasona o en combinación con carfilzomib y dexametasona

Ciclos	Esquema de administración
Ciclo 1	Días 1, 8, 15 y 22 (semanalmente)
Ciclo 2 y posteriores	Días 1, 15 (cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consta de un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Para conocer otros medicamentos que se administran con SARCLISA®, ver la sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES y la información de prescripción actual correspondiente.

El esquema de administración debe seguirse cuidadosamente. Si se omite una dosis programada de SARCLISA®, administre la dosis tan pronto como sea posible y ajuste el esquema de tratamiento, según corresponda, manteniendo el intervalo de tratamiento

Modo de administración

Para obtener instrucciones para la preparación de SARCLISA® antes de la administración, Ver sección "Preparación y Manipulación"

Tasas de infusión

Después de la dilución, la infusión de SARCLISA® se debe administrar por vía intravenosa según las tasas de infusión presentadas a continuación en la Tabla 2. El aumento gradual de la tasa de infusión deberá considerarse solamente en ausencia de reacciones a la infusión (RI). (Ver sección "Reacciones Adversas")

Tabla 2: Tasas de infusión de la administración de SARCLISA®

	Volumen de la dilución	Tasa inicial	Ausencia de RI	Incremento de la tasa	Tasa máxima
Primera infusión	250 ml	25 ml/hora	Por 60 minutos	25 ml/hora cada 30 minutos	150 ml/hora
Segunda infusión	250 ml	50 ml/hora	Por 30 minutos	50 ml/hora durante 30 minutos, luego, aumentar en 100 ml/hora	200 ml/hora
Infusiones posteriores	250 ml	200 ml/hora	—	—	200 ml/hora

Ajuste de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de SARCLISA®.

Deberán realizarse ajustes de la administración si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas:

Reacciones a la infusión (RI)

- En los pacientes que necesitan una intervención (reacciones a la perfusión de Grado 2, moderadas), debe considerarse una interrupción temporal de la infusión, y puede administrarse medicación sintomática adicional. Tras la mejoría a un Grado ≤ 1 (leve), es posible reanudar la infusión de SARCLISA® a la mitad de la tasa de infusión inicial bajo un monitoreo riguroso y cuidados de apoyo, según sea necesario. Si los síntomas no vuelven a aparecer después de 30 minutos, es posible aumentar la tasa de infusión a la tasa inicial y luego aumentarla en forma incremental, como se muestra en la Tabla 2.
- Si los síntomas no desaparecen rápidamente o no mejoran a Grado ≤ 1 después de la interrupción de la infusión de SARCLISA®, persisten o empeoran a pesar del uso de medicamentos adecuados, requieren hospitalización o son potencialmente mortales, el tratamiento con SARCLISA® debe interrumpirse de forma permanente y debe administrarse una terapia de apoyo adicional, según sea necesario.

Neutropenia

En el caso de neutropenia de grado 4, debe postergarse la administración de SARCLISA® hasta que el recuento de neutrófilos mejore hasta al menos $1,0 \times 10^9/l$. Debe considerarse el uso de factores estimulantes de colonias (p. ej. G-CSF), conforme a las directrices locales (Ver sección "Advertencias y Precauciones"). Para conocer otros medicamentos que se administran con SARCLISA®, consulte la información de prescripción actual correspondiente.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de SARCLISA® en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con Falla hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con falla hepática leve. Se encuentran disponibles datos limitados en pacientes con falla hepática moderada y no hay datos disponibles en pacientes con falla hepática severa (Ver sección "Farmacocinética").

Pacientes con Falla renal

Según un análisis farmacocinético poblacional y la seguridad clínica, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con falla hepática leve a severa (Ver sección "Farmacocinética").

INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

SARCLISA® no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección "Preparación y Manipulación"

CONTRAINDICACIONES

SARCLISA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al isatuximab o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Reacciones a la infusión

Se han observado reacciones a la infusión (RI), principalmente leves o moderadas, en el 38,2 % de los pacientes tratados con SARCLISA® en ICARIA-MM y en 45.8% de los pacientes tratados con Isa-Kd en IkEMA (Ver sección "Reacciones Adversas"). En ICARIA-MM, todas las RI empezaron durante la primera infusión de SARCLISA® y se resolvieron el mismo día en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más frecuentes de una RI 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 infusional 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 "Reacciones Adversas").

Para reducir el riesgo y la gravedad de las RI, debe medicarse previamente a los pacientes antes de la infusión de SARCLISA® con acetaminofeno, difenhidramina o equivalente; la dexametasona debe usarse como premedicación y como tratamiento contra el mieloma (Ver sección "Medicación Previa"). Deben controlarse con frecuencia los signos vitales durante toda la infusión de SARCLISA®. Cuando sea necesario, interrumpa la infusión de SARCLISA® y proporcione medidas de atención médica y de apoyo adecuadas (consulte las secciones POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). En caso de que los síntomas no mejoren a Grado <1 después de la interrupción de la infusión de SARCLISA®, persistan o empeoren a pesar de uso de , los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o sean potencialmente mortales, interrumpa permanentemente la administración de SARCLISA® e implemente el 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 Reacciones Adversas).

Controle los recuentos de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento. Puede considerarse la profilaxis con antibióticos y antivirales (como la profilaxis del herpes zoster) 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 Posología/Dosificación - Modo de Administración).

⁽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 con antibióticos y antivirales.

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 el 6,6 % de los pacientes del grupo de Isa-Pd y en el 2,0 % del grupo de Pd. Las SNMP fueron cáncer de piel en el 3,9 % de los pacientes del grupo de Isa-Pd y en el 2,0 % del grupo de Pd, tumores sólidos distintos del cáncer de piel en el 2,0 % de los pacientes del grupo de Isa-Pd (un paciente también tenía cáncer de piel) y neoplasia maligna hematológica (un caso de síndrome mielodisplásico) en el 0,7 % de los pacientes del grupo de Isa-Pd. Los pacientes continuaron el tratamiento después de la resección de la nueva neoplasia maligna, excepto dos pacientes del grupo de Isa-Pd. Un paciente desarrolló melanoma metastásico y el otro desarrolló síndrome mielodisplásico. La aparición de SNMP no tuvo un impacto perjudicial en la supervivencia general en el grupo de Isa-Pd. El beneficio general de Isa-Pd sigue siendo favorable (ver sección 14). En el estudio IKEMA en curso, con una mediana de tiempo de seguimiento de 20,73 meses, en IKEMA, 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 Reacciones adversas). 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 3,6%. 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 pautas posológicas que contenían isatuximab. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Interferencia con pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

SARCLISA® se une a CD38 en los glóbulos rojos (GR) y puede dar lugar a un falso resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). En ICARIA-MM, la prueba de antiglobulina indirecta fue positiva durante el tratamiento con Isa-Pd en 67,7 % de los pacientes evaluados. En pacientes con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta, se administraron transfusiones de sangre sin evidencia de hemólisis. La tipificación ABO/RhD no se vio afectada por el tratamiento con SARCLISA® (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Para evitar posibles problemas con la transfusión de glóbulos rojos, deben realizarse pruebas de detección y de tipo de sangre a los pacientes tratados con SARCLISA® antes de la primera infusión de SARCLISA®. Puede considerarse la fenotipificación antes de comenzar el tratamiento con SARCLISA® según la práctica local. Si el tratamiento con SARCLISA® ya ha comenzado, debe informarse al banco de sangre de que el paciente está recibiendo SARCLISA® y que la interferencia de SARCLISA® con las pruebas de compatibilidad sanguínea se puede resolver mediante el uso de glóbulos rojos tratados con ditiotreitól (DTT). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin prueba cruzada de acuerdo con las prácticas locales del banco de sangre (Ver sección "Interferencia con análisis de laboratorio y pruebas de diagnóstico").

Interferencia con la evaluación de la respuesta

SARCLISA® es un anticuerpo monoclonal kappa IgG que se puede detectar incidentalmente tanto en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*, SPE) como de inmunofijación (IFE) que se usan para el monitoreo clínico de la proteína M endógena (Ver sección "Interferencia con análisis de laboratorio y pruebas de diagnóstico"). Esta interferencia puede afectar la exactitud de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con proteína de mieloma kappa de la IgG. Se evaluó a veintidós pacientes en el grupo de Isa-Pd que cumplieron con los criterios de VGPR con positividad de inmunofijación residual solamente para detectar interferencia. Las muestras de suero de estos pacientes se evaluaron por espectrometría de masas para separar la señal de SARCLISA® de la señal de 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 "Interferencia con análisis de laboratorio y pruebas de diagnóstico").

Pacientes de edad avanzada

Los datos son limitados en la población de edad avanzada ≥ 85 años (ver sección ver sección Posología/Dosificación - Modo de Administración).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Interferencia con pruebas serológicas

Debido a que la proteína CD38 se expresa en la superficie de los glóbulos rojos, SARCLISA®, un anticuerpo anti-CD38, podría interferir con las pruebas serológicas del banco de sangre con posibles reacciones falso positivas en las pruebas de antiglobulina indirecta (pruebas de Coombs indirectas), las pruebas de detección de anticuerpos, los paneles de identificación de anticuerpos y las pruebas cruzadas de globulina antihumana (*antihuman globulin*, AHG) en los pacientes tratados con SARCLISA® (Ver sección "Advertencias y Precauciones").

Interferencia con las pruebas de electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas

SARCLISA® puede ser detectado incidentalmente mediante ensayos de electroforesis de proteínas séricas (serum protein electrophoresis, SPE) e inmunofijación (IFE) que se usan para el monitoreo de la proteína M y podría interferir con la clasificación precisa de la respuesta con base en los criterios del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (International Myeloma Working Group, IMWG) (Ver sección "Advertencias y Precauciones"). En pacientes con una respuesta parcial muy buena persistente, en los que se sospeche interferencia, considerar el uso de un ensayo de IFE específico de isatuximab validado (Sebia Hydrashift) para eliminar la interferencia de isatuximab y visualizar específicamente cualquier proteína M en suero restante, para facilitar la determinación de la respuesta completa.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de SARCLISA® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción animal con SARCLISA®. No se pueden sacar conclusiones acerca de si SARCLISA® es seguro o no para su uso durante el embarazo.

Se sabe que los anticuerpos monoclonales de la inmunoglobulina G1 atraviesan la placenta. No se recomienda el uso de SARCLISA® en mujeres embarazadas. Las mujeres con capacidad de concebir tratadas con SARCLISA® deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del cese del tratamiento con SARCLISA®.

Para conocer otros medicamentos que se administran con SARCLISA®, consulte la información de prescripción actual correspondiente.

Lactancia

No existen datos disponibles sobre la presencia de SARCLISA® en la leche materna humana, sobre los efectos en la producción de leche ni sobre los efectos en el lactante. Sin embargo, se sabe que la inmunoglobulina G humana está presente en la leche humana. Los anticuerpos se pueden segregar en la leche humana. No se pueden sacar conclusiones acerca de si SARCLISA® es seguro o no para su uso durante la lactancia. No se recomienda el uso de SARCLISA® en mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos y animales para determinar los posibles efectos de SARCLISA® sobre la fertilidad en hombres y mujeres (Ver sección "Datos de seguridad no clínicos")

Conducción de vehículos o utilización de maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. En función de las reacciones adversas informadas, no se espera que SARCLISA® afecte la capacidad para conducir y utilizar maquinarias (consulte las secciones 3.1.1 y 6.1). Sin embargo, se han informado fatiga y mareos en pacientes que toman SARCLISA® y esto debe tenerse en cuenta a la hora de conducir o utilizar maquinarias.

Para conocer otros medicamentos que se administran con SARCLISA®, consulte la información de prescripción actual correspondiente.

Datos preclínicos sobre seguridad

GENOTOXICIDAD

No se han realizado estudios de genotoxicidad con SARCLISA®.

CARCINOGENICIDAD

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con SARCLISA®.

TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DEL DESARROLLO

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva, del desarrollo y embriofetal con SARCLISA®

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

En ICARIA-MM, las reacciones adversas más frecuentes (>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).

Lista tabulada 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 duración media de exposición de 41 semanas en el estudio ICARIA-MM (ver sección Características Farmacológicas / Propiedades).

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

Clase de órgano o sistema principal Término preferido	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%) (N=152)	
			Any Grade	Grade ≥ 3
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{b c}	Muy Frecuente	47 (30.9)	40 (26.3)
	Infección del tracto respiratorio superior*	Muy Frecuente	43 (28.3)	5 (3.3)

	Bronquitis*	Muy Frecuente	36 (23.7)	5 (3.3)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Carcinoma de piel de células escamosas	Frecuente	4 (2.6)	2 (1.3)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^d	Muy Frecuente	71 (46.7)	70 (46.1)
	Neutropenia febril	Muy Frecuente	18 (11.8)	18 (11.8)
Trastornos del Sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^e	Poco frecuente	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Dismimución del apetito*	Frecuente	15 (9.9)	2 (1.3)
Trastornos Cardíacos	fibrilación auricular	Frecuente	7 (4.6)	3 (2.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*	Muy Frecuente	23 (15.1)	6 (3.9)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea*	Muy Frecuente	39 (25.7)	3 (2.0)
	Náuseas*	Muy Frecuente	23 (15.1)	0
	Vómitos*	Muy Frecuente	18 (11.8)	2 (1.3)
Exploraciones complementarias	Dismimución del peso*	Frecuente	10 (6.6)	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción a la perfusión ^c	Muy Frecuente	58 (38.2)	4 (2.6)

^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 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.

^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.

* Ningún grado 4

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

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

Sistema de clasificación de	Reacción Adversa	Frecuencia	Incidencia (%) (N=177)
-----------------------------	------------------	------------	---------------------------

órganos, término preferente			Cualquier grado	Grado ≥3
-----------------------------	--	--	-----------------	----------

10

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%
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 selectas

Reacciones a la infusión

En el estudio ICARIA-MM, se informaron reacciones a la infusión (RI, definidas como reacciones adversas asociadas con las infusiones de SARCLISA®, con una aparición por lo general en el plazo de 24 horas desde el inicio de la infusión) en 58 pacientes (38,2 %) tratados con SARCLISA®. Todos los pacientes que experimentaron RI, las experimentaron durante la primera infusión de SARCLISA®, con 3 pacientes (2,0 %) que también tuvieron RI en su segunda infusión y 2 pacientes (1,3 %) en su cuarta infusión. Se informaron RI de grado 1 en 3,9 %, de grado 2 en 31,6 %, de grado 3 en 1,3 %, y de grado 4 en 1,3 % de los pacientes. Los signos y síntomas de las RI de grado 3 o 4 incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo. La incidencia de interrupciones de la infusión a causa de reacciones a la infusión fue del 28,9 %. La mediana del tiempo hasta la interrupción de la infusión 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 POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 en – versus pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM)

Parámetro de laboratorio	SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona (N=152)			Pomalidomida + Dexametasona (%) (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)

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%

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 antimedicamento (ADAs) fue del 1,9%. No se observó ningún efecto de ADA en la farmacocinética, seguridad o eficacia de isatuximab.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento, es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto)

SOBREDOSIFICACIÓN

No existen experiencias de sobredosis en los estudios clínicos. Se han administrado dosis de SARCLISA® por vía intravenosa de hasta 20 mg/kg en los estudios clínicos

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de SARCLISA®. En caso de sobredosis de SARCLISA®, monitoree a los pacientes para detectar signos o síntomas de efectos adversos, y tome de inmediato todas las medidas apropiadas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO).

PRESENTACIONES

Vial de Concentrado de SARCLISA® 100 mg/5 ml para solución para infusión:

Tamaño del envase de un vial de uso único.

Vial de Concentrado de SARCLISA® 500 mg/25 ml para solución para infusión:

Tamaño del envase de un vial de uso único.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Los viales de concentrado de SARCLISA® para solución para infusión deben almacenarse entre 2 °C y 8 °C y mantenerse protegidos de la luz. No los congele. No los agite.

Después de la dilución

Se ha demostrado 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 el 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 deberán 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 el almacenamiento en la bolsa de perfusión.

PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

- **Preparación para la administración intravenosa**

La preparación de la solución para infusión debe realizarse en condiciones asépticas.

- La dosis (mg) requerida de concentrado de SARCLISA® debe calcularse según el peso del paciente (medido antes de cada ciclo para el ajuste correspondiente de la dosis administrada, (Ver sección "Posología"). Puede ser necesario más de un vial de concentrado de SARCLISA® para obtener la dosis necesaria para el paciente.
- Los viales de concentrado de SARCLISA® deben inspeccionarse visualmente antes de la disolución para garantizar que no contengan partículas y que no se observen cambios de color.
- Debe extraerse el volumen adecuado de concentrado de SARCLISA® del vial de SARCLISA® y diluirse en una bolsa de infusión con 250 ml de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o de dextrosa al 5 % a fin de alcanzar la concentración adecuada de SARCLISA® para la infusión.
- La bolsa de infusión debe estar hecha de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (*polyvinyl chloride*, PVC) con di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) o etil acetato de vinilo (*ethyl vinyl acetate*, EVA).
- Homogeneice suavemente la solución diluida invirtiendo la bolsa. No la agite.

Administración

- La solución para infusión debe administrarse mediante infusión intravenosa utilizando un tubo de infusión intravenosa (en PE, PVC con o sin DEHP, polibudadieno [PBD] o poliuretano [PU]) con un filtro en línea (polietersulfona [PES] polisulfona o nailon).
- La solución para infusión debe administrarse por un período de tiempo que dependerá de la tasa de infusión (Ver sección "Posología y Administración").
- La solución de SARCLISA® para infusión preparada debe emplearse en un plazo de 48 horas cuando se almacena a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido de 8 horas (incluyendo el tiempo de la infusión) a temperatura ambiente. No se requiere protección de la luz para la bolsa de infusión preparada en un entorno con luz artificial estándar.

No deben realizarse infusiones de solución de SARCLISA® en forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros agentes

- **Desecho**

Las partes no usadas de la solución deben desecharse. Todos los materiales que se hayan utilizado para la dilución y la administración deben desecharse de acuerdo a los procedimientos estándar

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Brüningstraße 50, Frankfurt am Main, 65926, Alemania

Importado por Sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 59.562

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica,

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

“Unidos es un programa de soporte a pacientes de Sanofi-aventis Argentina S.A. dirigido a quienes han recibido prescripción médica de SARCLISA por parte de su médico tratante y al que los pacientes adhieren voluntariamente.

Este Programa tiene como finalidad brindar acompañamiento a los pacientes en su enfermedad y tratamiento; poner a su disposición y alcance material educativo para su autocuidado; y agregar valor para lograr una adecuada adherencia a su tratamiento con el fin de mejorar su calidad de vida”.

Contáctanos a través de la siguiente dirección de mail: soportepacientes@sanofi.com

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última revisión Dic-2022 – CCDSv6 + CCDSv7 – Aprobado por Disposición ANMAT N°....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000065-23-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.04 14:04:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.04 14:04:49 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
SARCLISA®
Isatuximab 20mg/ml
Concentrado para solución para infusión –vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Vial de Concentrado de SARCLISA® 100 mg/5 ml para solución para infusión
Vial de Concentrado de SARCLISA® 500 mg/25 ml para solución para infusión

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre SARCLISA® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es SARCLISA® y para qué se utiliza
2. Antes de usar SARCLISA®
3. Cómo utilizar SARCLISA®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener SARCLISA®
6. Información adicional

1. ¿Qué es SARCLISA® y para qué se utiliza?

SARCLISA® es un medicamento para el cáncer que contiene como principio activo isatuximab. SARCLISA® es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada diseñada para fijarse a una sustancia diana en el cuerpo). SARCLISA® se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple, un tipo de cáncer de médula ósea. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas únicas. Isatuximab se une a receptor del grupo de diferenciación 38 (CD38) y desencadena varios mecanismos que producen la muerte de las células tumorales que expresan CD38

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. Antes de usar SARCLISA®

No use SARCLISA® si:

- usted es alérgico (hipersensible) a isatuximab o a algunos de sus componentes (léase "Información Adicional / Composición de SARCLISA®)

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o enfermero antes de usar SARCLISA® y siga todas las instrucciones de su

médico o enfermero con cuidado.

Reacciones a la infusión

Pueden producirse reacciones a la infusión durante la infusión o después de la infusión de SARCLISA®, el día de la infusión. Informe a su médico o enfermero de inmediato si experimenta síntomas de reacción a la infusión durante o después de la infusión de SARCLISA® (consulte la sección “posibles efectos adversos” para ver la lista de síntomas de reacciones a la infusión). El personal del hospital controlará su afección de cerca durante el tratamiento.

En caso de reacciones a la infusión, su médico o enfermero puede decidir administrar medicamentos adicionales para tratar sus síntomas y prevenir complicaciones, o detener temporalmente la infusión, disminuirla o interrumpirla por completo.

Antes de comenzar la infusión de SARCLISA®, se le administrarán medicamentos para reducir las reacciones a la infusión (consulte la sección “Medicamentos administrados antes de la infusión de SARCLISA®”).

Fiebre y disminución de la cantidad de glóbulos blancos

Informe a su médico o enfermero de inmediato si presenta fiebre, ya que puede ser un signo de infección. SARCLISA® puede disminuir la cantidad de glóbulos blancos, que son importantes para combatir las infecciones.

El profesional de la salud controlará sus recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento con SARCLISA®. El profesional de la salud puede recetarle un antibiótico o un medicamento antiviral (por ejemplo, para el herpes zoster) 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

Puede producirse una degradación rápida de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral). Los síntomas pueden incluir latidos cardíacos irregulares, convulsiones, confusión, calambres musculares o disminución de la producción de orina. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas.

Transfusiones de sangre

Si usted necesita una transfusión de sangre, primero se le realizará un análisis de sangre para que coincida con su tipo de sangre. SARCLISA® puede afectar los resultados de este análisis de sangre. Informe a la persona que realiza la prueba que está usando SARCLISA®. Esto es debido a que puede afectar a los resultados de este análisis de sangre.

Antes de iniciar el uso de SARCLISA®, usted también debe leer el prospecto de todos los medicamentos que se toman en conjunto con SARCLISA® para obtener información relacionada con estos medicamentos.

Niños y adolescentes

SARCLISA® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y SARCLISA®

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si toma, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Esto incluye también los medicamentos que puede recibir sin receta y los medicamentos a base de hierbas.

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 y lactancia

Embarazo

Solicite asesoría a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar SARCLISA®.

El uso de SARCLISA® no se recomienda durante el embarazo. Si está embarazada o planea quedar embarazada, hable con su médico sobre el uso de SARCLISA®.

En el caso de otros medicamentos que se administran con SARCLISA®, consulte el prospecto de estos medicamentos.

Amamantamiento

Solicite asesoría a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar SARCLISA®. SARCLISA® puede pasar a la leche materna y se desconoce cómo esto podría afectar al bebé. No debe amamantar durante el tratamiento con SARCLISA®.

Anticonceptivos

Las mujeres que están utilizando SARCLISA® y pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 5 meses después de la última dosis de SARCLISA®.

Conducción de vehículos y operación de maquinaria

No se espera que SARCLISA® afecte su capacidad para conducir o utilizar maquinarias. Sin embargo, si usted experimenta efectos secundarios de este medicamento, no conduzca ni utilice maquinarias antes de hablar con su médico, farmacéutico o enfermero.

3. ¿Cómo usar SARCLISA®?

Qué cantidad se debe administrar de SARCLISA®

La cantidad de SARCLISA® a administrar se calculará en base a su peso corporal. La dosis recomendada es de 10 mg de SARCLISA® por kilogramo de peso corporal

Cómo se debe administrar SARCLISA®

Su médico le administrará SARCLISA® por su vena (vía intravenosa) en una infusión por goteo

Frecuencia de administración de SARCLISA®

Cada ciclo de tratamiento consta de un período de 28 días (4 semanas): Se utiliza junto con otros dos medicamentos, ya sea pomalidomida y dexametasona o carfilzomib y dexametasona.

-Ciclo 1: SARCLISA® se administra semanalmente en los días 1,8,15 y 22

-Ciclo 2 y posteriores: SARCLISA® se administra cada 2 semanas en los días 1 y 15.

Su médico continuará el tratamiento con SARCLISA® hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Medicamentos administrados antes de la infusión de SARCLISA®

Usted recibirá los siguientes medicamentos antes de la infusión de SARCLISA® para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión:

- Medicamentos para reducir las reacciones alérgicas (anti-histamínico)
- Medicamentos para reducir la inflamación (corticoesteroides)
- Medicamentos para reducir el dolor y la fiebre.

Si olvidó una dosis de SARCLISA®

Es muy importante que acuda a todas las citas con su médico para asegurarse de que su tratamiento funcione. Si olvida una cita, comuníquese inmediatamente con su médico para re agendarla. Su médico decidirá cómo debe continuar su tratamiento.

Si se administra más SARCLISA® del que debería

SARCLISA® debe ser administrado por su médico. Si accidentalmente se le administra más de lo que debería, su médico lo tratará y va a monitorear los efectos adversos

Si interrumpe el tratamiento con SARCLISA®

No interrumpa el tratamiento con SARCLISA® sin antes hablar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este también puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Su médico analizará los efectos secundarios de SARCLISA® con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento con SARCLISA®.

El personal del hospital controlará su afección de cerca durante el tratamiento. Infórmeles de inmediato si observa cualquiera de estos efectos.

Se han observado reacciones a la infusión con el uso de SARCLISA®. Informe a su médico o enfermero de inmediato si experimenta síntomas de reacción durante la infusión de SARCLISA®. Los síntomas más frecuentes de reacción a la infusión que puede experimentar incluyen los siguientes:

- Sensación de falta de aire.
- Tos.
- Escalofríos.
- Náuseas.

Los síntomas graves más frecuentes de reacción a la infusión incluyen los siguientes:

- Presión arterial alta (hipertensión).
- Sensación de falta de aire.

También pueden producirse otros síntomas. Su médico o enfermero puede decidir interrumpir, disminuir o detener por completo la infusión de SARCLISA® y puede decidir 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®

A continuación, se encuentran los efectos secundarios que puede experimentar:

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

- Disminución de la cantidad de glóbulos rojos (anemia).
- Disminución de la cantidad de tipos de glóbulos blancos (neutrófilos o linfocitos, que son importantes para combatir las infecciones).
- Disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Informe a su médico o enfermero si presenta hematomas o sangrado inusuales.
- Reacciones a la infusión como se describe más arriba.
- Infección de los pulmones (neumonía).
- Infección de las vías respiratorias (como la nariz, los senos paranasales o la garganta).
- Diarrea.
- Bronquitis.
- Sensación de falta de aire.
- Náuseas.
- Fiebre asociada con una disminución grave de la cantidad de algunos glóbulos blancos (neutropenia febril).
- 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 zoster

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

5. ¿Cómo debo conservar y mantener SARCLISA®?

SARCLISA® debe ser conservado en el hospital o clínica.

Los viales de concentrado de SARCLISA® para solución para infusión deben almacenarse entre 2 °C y 8 °C y mantenerse protegidos de la luz. No los congele. No los agite.

Después de la dilución

Se ha demostrado 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 el 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 deberán 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 el almacenamiento en la bolsa de perfusión.

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

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Su médico sabrá cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de SARCLISA®

El **principio activo** es isatuximab.

SARCLISA® de 100 mg/5 ml:

- Un vial de un solo uso de concentrado contiene 100 mg de isatuximab en un volumen total de 5 ml.
Excipientes: Sacarosa, histidina hidrocloreuro monohidrato, histidina 20 mM, polisorbato 80, agua para inyección.
El pH de la solución es de 6,0.

SARCLISA® de 500 mg/25 ml:

- Un vial de un solo uso de concentrado contiene 500 mg de isatuximab en un volumen total de 25 ml.
Excipientes: Sacarosa, histidina hidrocloreuro monohidrato, histidina 20 mM, polisorbato 80, agua para inyección.
El pH de la solución es de 6,0.

Aspecto de SARCLISA® y contenido del envase

SARCLISA® es un concentrado para solución para infusión, es una solución incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles. Está disponible en envases de 1 vial.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Brüningstraße 50, Frankfurt am Main, 65926, Alemania

Importado por sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 59.562

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica,

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

“Unidos es un programa de soporte a pacientes de Sanofi-aventis Argentina S.A. dirigido a quienes han recibido prescripción médica de SARCLISA por parte de su médico tratante y al que los pacientes adhieren voluntariamente.

Este Programa tiene como finalidad brindar acompañamiento a los pacientes en su enfermedad y tratamiento; poner a su disposición y alcance material educativo para su autocuidado; y agregar valor para lograr una adecuada adherencia a su tratamiento con el fin de mejorar su calidad de vida”.

Contáctanos a través de la siguiente dirección de mail: soportepacientes@sanofi.com

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última revisión Dic-2022 – CCDSv6 + CCDSv7 – Aprobado por Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000065-23-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.04 14:04:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.04 14:04:39 -03:00