

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

SARCLISA 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um mL de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de isatuximab.

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de isatuximab em 5 mL de concentrado (100 mg/5 mL).
Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de isatuximab em 25 mL de concentrado (500 mg/25 mL).

Isatuximab é um anticorpo monoclonal (mAb) de imunoglobulina G1 (IgG1) produzido a partir de uma linha celular de mamíferos (Ovário de Hamster Chinês, CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor a ligeiramente amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

SARCLISA é indicado:

- em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica.
- em combinação com carfilzomib e dexametasona, para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

SARCLISA deve ser administrado por um profissional de saúde, num ambiente em que estejam disponíveis meios de reanimação.

Pré-medicação

A pré-medicação deve ser utilizada antes da perfusão de SARCLISA com os seguintes medicamentos, para reduzir o risco e gravidade de reações à perfusão:

- Dexametasona 40 mg por via oral ou intravenosa (ou 20 mg por via oral ou intravenosa para doentes ≥ 75 anos de idade): quando administrado em combinação com isatuximab e pomalidomida,

Dexametasona 20 mg (via intravenosa nos dias das perfusões de isatuximab e/ou carfilzomib e por via oral nos outros dias): quando administrado em combinação com isatuximab e carfilzomib.

- Acetaminofeno 650 mg a 1000 mg por via oral (ou equivalente).
- Difenidramina 25 mg a 50 mg por via intravenosa ou oral (ou equivalente [ex: cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). A via intravenosa é a preferencial, pelo menos, para as primeiras 4 perfusões.

A dose acima recomendada de dexametasona (oral ou intravenosa) corresponde à dose total a ser administrada apenas uma vez antes da perfusão, como parte da pré-medicação e tratamento principal, antes da administração de isatuximab e pomalidomida e antes da administração de isatuximab e carfilzomib.

Os agentes de pré-medicação recomendados devem ser administrados 15-60 minutos antes de iniciar a perfusão de SARCLISA. Para os doentes que não apresentem reação à perfusão após as primeiras 4 administrações de SARCLISA, poderá ser necessário reavaliar a necessidade de pré-medicação subsequente.

Gestão da neutropenia

Deve ser considerada a utilização de fatores de crescimento das colónias (por exemplo, G-CSF) para mitigar o risco de neutropenia. Em caso de neutropenia de grau 4, a administração de SARCLISA deve ser adiada até que a contagem de neutrófilos aumente para, pelo menos $1,0 \times 10^9/L$ (ver secção 4.4).

Prevenção de infeção

Profilaxia antibacteriana e antiviral (como a profilaxia para herpes zoster) pode ser considerada durante o tratamento (secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada de SARCLISA é de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como perfusão intravenosa em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd) ou em combinação com carfilzomib e dexametasona (Isa-Kd), de acordo com o esquema na Tabela 1:

Tabela 1 - Esquema posológico de SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona ou em combinação com carfilzomib e dexametasona

Ciclos	Cronograma de dosagem
Ciclo 1	Dias 1, 8, 15 e 22 (semanalmente)
Ciclo 2 e seguintes	Dias 1, 15 (a cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamento consiste num período de 28 dias. O tratamento é repetido até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Para outros medicamentos que são administrados com SARCLISA, ver secção 5.1 e o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

O esquema posológico deve ser cuidadosamente seguido. Caso falhe uma dose planeada de SARCLISA, administre a dose o mais breve possível e adapte o esquema posológico de acordo, mantendo o intervalo de tratamento.

Ajustes da dose

Não é recomendada uma redução da dose de SARCLISA.

Os ajustes de administração devem ser feitos caso os doentes apresentem reações à perfusão (ver “Modo de administração” abaixo).

Para outros medicamentos administrados com SARCLISA, deve ser considerado o respetivo Resumo das Características do Medicamento atual.

Populações especiaisIdosos

Com base na análise farmacocinética da população, não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes idosos.

Doentes com compromisso renal

Com base na análise farmacocinética da população e em dados clínicos, não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, incluindo doença renal em fase terminal (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Com base na análise farmacocinética da população, não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Os dados em doentes com compromisso hepático moderado a grave são limitados (ver secção 5.2), mas não existe evidência que sugira que é necessário um ajuste da dose nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de SARCLISA em crianças e adolescentes com menos de 18 de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

SARCLISA é para utilização intravenosa. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Taxas de perfusão

Após diluição, a perfusão de SARCLISA deve ser administrada por via intravenosa de acordo com as taxas de perfusão apresentadas na Tabela 2 abaixo (ver secção 5.1). O aumento progressivo da taxa de perfusão deve ser considerado apenas na ausência de reações à perfusão (ver secção 4.8).

Tabela 2: Taxas de perfusão para a administração de SARCLISA

	Volume de diluição	Taxa inicial	Ausência de reação à perfusão	Aumento da taxa	Taxa máxima
Primeira perfusão	250 mL	25 mL/hora	Durante 60 minutos	25 mL/hora a cada 30 minutos	150 mL/hora
Segunda perfusão	250 mL	50 mL/hora	Durante 30 minutos	50 mL/hora durante 30 minutos, depois aumentar em 100 mL/hora	200 mL/hora
Perfusões subsequentes	250 mL	200 mL/hora	—	—	200 mL/hora

Os ajustes de administração devem ser feitos caso os doentes apresentem reações à perfusão (ver secção 4.4)

- Em doentes que necessitem de uma intervenção (reações à perfusão de Grau 2 moderadas), deverá ser considerada uma interrupção temporária na perfusão e podem ser administrados medicamentos sintomáticos adicionais. Após a melhoria dos sintomas para grau ≤ 1 (ligeiro), a perfusão de SARCLISA poderá ser retomada a metade da taxa de perfusão inicial, sob acompanhamento rigoroso e medidas de suporte, conforme necessário. Se os sintomas não forem recorrentes após 30 minutos, a taxa de perfusão pode ser aumentada para a taxa inicial, e, de seguida, aumentada de forma progressiva, como indicado na Tabela 2.
- Caso não exista resolução rápida dos sintomas ou estes não melhorem para grau ≤ 1 após a interrupção da perfusão de SARCLISA, persistam ou piorem apesar de terapêutica adequada,

ou sintomas que requeiram hospitalização ou coloquem em risco a vida do doente, o tratamento com SARCLISA deverá ser permanentemente descontinuado e deverá ser administrada uma terapêutica de suporte adicional, conforme necessário.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações à perfusão

Foram observadas reações à perfusão, maioritariamente ligeiras a moderadas, em 38,2% dos doentes tratados com SARCLISA no ICARIA-MM, e em 45,8% dos doentes tratados com Isa-Kd no IKEMA (ver secção 4.8). No ICARIA-MM, todas as reações à perfusão tiveram início durante a primeira perfusão de SARCLISA e foram resolvidas no próprio dia em 98% das perfusões. Os sintomas mais comuns de uma reação à perfusão incluem dispneia, tosse, arrepios e náuseas. Os sinais e sintomas graves mais comuns incluíram hipertensão, dispneia e broncoespasmo. No IKEMA, as reações à perfusão ocorreram no dia da perfusão em 99,2% dos episódios. Em doentes tratados com Isa-Kd, 94,4% dos que sofreram uma reação à perfusão, sofreram durante o primeiro ciclo de tratamento. Todas as reações à perfusão foram resolvidas. Os sintomas mais comuns de uma reação à perfusão incluíram tosse, dispneia, congestão nasal, vômitos e náuseas. Os sinais e sintomas graves mais comuns incluíram hipertensão e dispneia (ver secção 4.8).

No entanto, reações graves à perfusão, incluindo reações anafiláticas graves, foram também observadas após a administração de SARCLISA.

Para diminuir o risco e gravidade das reações à perfusão, os doentes devem ser pré-medicados antes da perfusão de SARCLISA, com acetaminofeno, difenidramina ou equivalente; a dexametasona deve ser usada como pré-medicação e como tratamento anti-mieloma (ver secção 4.2). Os sinais vitais devem ser frequentemente monitorizados durante toda a perfusão de SARCLISA. Quando necessário, interrompa a perfusão de SARCLISA e faculte as medidas médicas e de suporte adequadas (ver secção 4.2). No caso dos sintomas não melhorarem para grau ≤ 1 após a interrupção da perfusão de SARCLISA, persistam ou piorem apesar da terapêutica adequada, ou sintomas que requeiram hospitalização ou coloquem em risco a vida do doente, o tratamento com SARCLISA deverá ser permanentemente descontinuado e deverá ser instituída uma terapêutica adequada.

Neutropenia

Em doentes tratados com Isa-Pd, a neutropenia ocorreu como alteração laboratorial em 96,1% dos doentes e como reação adversa⁽¹⁾ em 46,7% dos doentes, com neutropenia de Grau 3-4 notificada como alteração laboratorial em 84,9% dos doentes e como reação adversa em 45,4% dos doentes. Complicações neutropénicas foram observadas em 30,3% dos doentes, incluindo 11,8% de neutropenia febril e 25,0% de infeções neutropénicas. Em doentes tratados com Isa-Kd, a neutropenia ocorreu como alteração laboratorial em 54,8% dos doentes e como reação adversa⁽¹⁾ em 4,5% dos doentes, com neutropenia de Grau 3-4 notificada como alteração laboratorial em 19,2% dos doentes (com 17,5% de Grau 3 e 1,7% de Grau 4) e como reação adversa em 4,0% dos doentes. Complicações neutropénicas foram observadas em 2,8% dos doentes, incluindo 1,1% de neutropenia febril e 1,7% de infeções neutropénicas (ver secção 4.8).

Os hemogramas completos devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento. Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção. Não são recomendadas reduções posológicas de SARCLISA. Os atrasos na administração de SARCLISA e a utilização de fatores de crescimento das colónias (ex: G-CSF) deverão ser considerados para mitigar o risco de neutropenia (ver secção 4.2).

(1) Os valores laboratoriais hematológicos foram registados como reações adversas apenas se conduzirem à descontinuação do tratamento e/ou modificação da dose e/ou cumprirem um critério de gravidade.

Infeção

Ocorreu uma maior incidência de infeções, incluindo infeções de grau ≥ 3 , principalmente pneumonia, infeções do trato respiratório superior e bronquite, com SARCLISA (ver secção 4.8). Os doentes que recebem SARCLISA devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de infeção e deve ser instituída terapêutica padrão apropriada. A profilaxia antibacteriana e antiviral (como a profilaxia para herpes zoster) podem ser considerados durante o tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Segunda neoplasia maligna primária

No ICARIA-MM, foram notificadas segunda neoplasia maligna primária (SPMs) com um tempo médio de seguimento de 52,44 meses em 10 doentes (6,6%) tratados com Isa-Pd e em 3 doentes (2%) tratados com Pd as SPMs foram cancro da pele em 6 doentes tratados com Isa-Pd e em 3 doentes tratados com Pd, outros tumores sólidos que não cancro da pele em 3 doentes tratados com Isa-Pd (um dos doentes também teve cancro da pele) e neoplasia maligna hematológica (síndrome mielodisplásica) num doente tratado com Isa-Pd (ver secção 4.8). Os doentes continuaram o tratamento após ressecção da nova neoplasia maligna, exceto dois doentes tratados com Isa-Pd. Um doente desenvolveu melanoma metastático e o outro desenvolveu síndrome mielodisplásica. O benefício geral de Isa-Pd permanece favorável (ver secção 5.1). No estudo IKEMA em curso, com um tempo médio de seguimento de 20,73 meses, foram notificadas SPMs em 13 doentes (7,3%) tratados com Isa-Kd e em 6 doentes (4,9%) tratados com Kd. As SPMs eram cancro da pele em 9 doentes (5,1%) tratados com Isa-Kd e em 3 doentes (2,5%) tratados com Kd, e eram tumores sólidos diferentes de cancro da pele em 5 doentes (2,8%) tratados com Isa-Kd e em 4 doentes (3,3%) tratados com Kd. Um doente (0,6%) no grupo Isa-Kd e um doente (0,8%) no grupo Kd tinham cancro da pele e tumores sólidos diferentes de cancro da pele (ver secção 4.8). Os doentes com cancro da pele continuaram o tratamento após a ressecção do cancro da pele. Os tumores sólidos diferentes de cancro da pele foram diagnosticados em 3 meses após o início do tratamento em 3 doentes (1,7%) tratados com Isa-Kd e em 2 doentes (1,6%) tratados com Kd. A incidência geral de SPMs em todos os doentes expostos a SARCLISA é de 4,1%. Os médicos devem avaliar cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento, de acordo com as normas orientadoras do IMWG para a ocorrência de SPM e iniciar o tratamento conforme indicado.

Síndrome da lise tumoral

Foram notificados casos de síndrome da lise tumoral (SLT) em doentes que receberam isatuximab. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ser tomadas as precauções adequadas.

Interferência com Testes Serológicos (teste de antiglobulina indireta)

Isatuximab liga-se ao CD38 nos eritrócitos e pode resultar num teste de antiglobulina indireto falso positivo (teste de Coombs indireto). Esta interferência com o teste de Coombs indireto pode persistir durante pelo menos 6 meses após a última perfusão de SARCLISA. Para evitar eventuais problemas com a transfusão de eritrócitos, os doentes a serem tratados com SARCLISA devem realizar testes de rastreio e de determinação do grupo sanguíneo antes da primeira perfusão. A fenotipagem pode ser considerada antes de iniciar o tratamento com SARCLISA, segundo as práticas locais. Caso o tratamento com SARCLISA tenha sido já iniciado, o banco de sangue deverá ser informado. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao risco teórico de hemólise. Se for necessária uma transfusão de emergência, podem ser administradas unidades de eritrócitos ABO/RhD compatíveis, sem prova cruzada, de acordo com as práticas locais do banco de sangue (ver secção 4.5).

Interferência com a determinação da resposta completa

Isatuximab é um anticorpo monoclonal kappa IgG que pode ser detetado na eletroforese das proteínas séricas (SPE) e em ensaios de imunofixação (IFE) usados para a monitorização clínica da proteína M endógena (ver secção 4.5). Essa interferência pode afetar a precisão da determinação da resposta completa em alguns doentes com proteína de mieloma kappa IgG. Vinte e dois doentes no regime de Isa-Pd que cumpriram os critérios de Muito Boa Resposta Parcial (MBRP) com positividade de

imunofixação apenas residual foram analisados em termos de interferência. As amostras séricas destes doentes foram analisadas por espectrometria de massa para separar o sinal de isatuximab do sinal da proteína M do mieloma. No regime com Isa-Kd, dos 27 doentes identificados com potencial interferência e analisados por espectrometria de massa ao nível da sensibilidade do ensaio de imunofixação (25 mg/dL), 15 doentes com Resposta Não Completa (não-CR) de acordo com o *Independent Response Committee* (IRC) não mostraram proteína M de mieloma residual detectável. Entre esses 15 doentes, 11 doentes tinham células plasmáticas <5% na medula óssea. Isto indica que 11 doentes adicionais dos 179 doentes Isa-Kd (6,1%) poderiam ter CR como a melhor resposta, levando a uma taxa potencial de CR de 45,8% (ver secção 4.5).

Idosos

Os dados são limitados na população idosa ≥ 85 anos (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O isatuximab não afeta a farmacocinética de pomalidomida ou carfilzomib, ou vice-versa.

Interferência com testes serológicos

Sendo que a proteína CD38 é expressa na superfície dos glóbulos vermelhos, o isatuximab, um anticorpo anti-CD38, pode interferir com a serologia com potencial de reações de falsos positivos em testes de antiglobulina indiretos (teste de Coombs indireto), testes de deteção de anticorpos (rastreamento), painéis de identificação de anticorpos, e reações cruzadas de antiglobulina humana (AGH) em doentes tratados com isatuximab (ver secção 4.4). Os métodos de mitigação de interferência incluem o tratamento dos eritrócitos reactivos com ditiotretol (DTT) para interromper a ligação ao isatuximab ou outros métodos validados localmente. Como o sistema do grupo *Kell Blood* também é sensível ao tratamento com DTT, as unidades Kell-negativas devem ser fornecidas após descartar ou identificar aloanticorpos usando eritrócitos tratados com DTT.

Interferência com eletroforese das proteínas séricas e análises de imunofixação

O isatuximab pode ser detetado em eletroforese das proteínas séricas (SPE) e ensaios de imunofixação (IFE) usados para a monitorização de imunoglobulinas monoclonais da doença (proteína M), e pode interferir com a classificação rigorosa da resposta com base nos critérios do Grupo de Trabalho Internacional sobre o Mieloma (IMWG) (ver secção 4.4). Em doentes com resposta parcial persistente muito boa, onde se suspeita da interferência do isatuximab, deverá considerar-se a utilização de um teste específico para IFE validado para o isatuximab, de modo a distinguir o isatuximab de qualquer proteína M endógena no plasma do doente, e facilitar a determinação de uma resposta completa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/contraceção

As mulheres com potencial de engravidar tratadas com isatuximab devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e pelo menos, 5 meses após terminar o tratamento.

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre a utilização de isatuximab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com o isatuximab. Os anticorpos monoclonais de imunoglobulinas G1 são conhecidos por atravessar a placenta após o primeiro trimestre da gravidez. O uso de isatuximab em mulheres grávidas não é recomendado.

Amamentação

Não é conhecido se o isatuximab é excretado no leite humano. As IgGs humanas são conhecidas por serem excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações logo de seguida; no entanto, não pode ser excluído um risco para o lactente durante este curto período logo após o nascimento. Para este período específico, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com isatuximab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da

terapêutica para a mulher. Posteriormente, o isatuximab pode ser usado durante a amamentação, se for clinicamente necessário.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos e animais para determinar potenciais efeitos do isatuximab na fertilidade no sexo masculino e feminino (ver secção 5.3).

Para outros medicamentos que são administrados com SARCLISA, consulte o respetivo resumo das características do medicamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do SARCLISA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No ICARIA-MM, as reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) são neutropenia (46,7%), reações à perfusão (38,2%), pneumonia (30,9%), infeções das vias respiratórias superiores (28,3%), diarreia (25,7%) e bronquite (23,7%). As reações adversas graves ocorreram em 61,8% dos doentes que receberam Isa-Pd. As reações adversas graves mais frequentes são pneumonia (25,7%) e neutropenia febril (6,6%). A descontinuação permanente do tratamento devido a reações adversas foi notificada em 7,2% dos doentes tratados com Isa-Pd. As reações adversas com resultado fatal durante o tratamento foram notificadas em 7,9% dos doentes tratados com Isa-Pd (as que ocorreram em mais de 1% dos doentes foram pneumonia, ocorrendo em 1,3% dos doentes e outras infeções ocorrendo em 2,0% dos doentes).

No IKEMA, as reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) são reações à perfusão (45,8%), hipertensão (36,7%), diarreia (36,2%), infeção das vias respiratórias superiores (36,2%), pneumonia (28,8%), fadiga (28,2%), dispneia (27,7%), insónia (23,7%), bronquite (22,6%) e dor nas costas (22,0%). As reações adversas graves ocorreram em 59,3% dos doentes que receberam Isa-Kd. A reação adversa grave mais frequente é a pneumonia (21,5%). A descontinuação permanente do tratamento devido a reações adversas foi notificada em 8,5% dos doentes tratados com Isa-Kd. As reações adversas com desfecho fatal durante o tratamento foram notificadas em 3,4% dos doentes tratados com Isa-Kd (as que ocorreram em mais de 1% dos doentes foram pneumonia e insuficiência cardíaca, ambas ocorrendo em 1,1% dos doentes).

Tabela de reações adversas

As reações adversas são descritas usando os Critérios de Toxicidade Comuns NCI, os termos COSTART e MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas foram notificadas em 152 doentes que receberam Isa-Pd com uma duração mediana de exposição de 41 semanas no estudo ICARIA-MM (ver secção 5.1).

Tabela 3^a: – Reações adversas notificadas em doentes com mieloma múltiplo tratados com isatuximab em combinação com pomalidomida e dexametasona (ICARIA-MM) ^b

Classes de sistema de órgãos Termo de preferência	Reação adversa	Frequência	Incidência (%) (N=152)	
			Qualquer grau	Grau ≥ 3

Infeções e infestações	Pneumonia ^{c d}	Muito frequentes	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infeção das vias respiratórias superiores*	Muito frequentes	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronquite*	Muito frequentes	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Frequente	7 (4,6)	1 (0,7)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) ^e	Cancro da pele*	Frequente	6 (3,9)	4 (2,6)
	Tumor sólido (que não cancro da pele)	Frequente	3 (2,0)	2 (1,3)
	Neoplasia maligna hematológica	Pouco frequentes	1 (0,7)	1 (0,7)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^f	Muito frequentes	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia febril	Muito frequentes	18 (11,8)	18 (11,8)
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática ^g	Pouco frequentes	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído*	Frequentes	15 (9,9)	2 (1,3)
Cardiopatias	Fibrilhação auricular	Frequentes	7 (4,6)	3 (2,0)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequentes	23 (15,1)	6 (3,9)
Doenças gastrointestinais	Diarreia*	Muito frequentes	39 (25,7)	3 (2,0)
	Náuseas*	Muito frequentes	23 (15,1)	0
	Vómitos*	Muito frequentes	18 (11,8)	2 (1,3)
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do peso*	Frequentes	10 (6,6)	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação à perfusão ^d	Muito frequentes	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Apenas os TEAEs são notificados na Tabela 3. Os valores laboratoriais de hematologia são notificados na Tabela 5.

^b Data de *cut-off* a 11-out-2018. Tempo médio de seguimento = 11,60 meses.

^c O termo pneumonia é um agrupamento dos seguintes termos: pneumonia atípica, aspergilose broncopulmonar, pneumonia, pneumonia por *haemophilus*, pneumonia por *influenza*, pneumonia pneumocócica, pneumonia estreptocócica, pneumonia viral, pneumonia bacteriana, infeção por *haemophilus*, infeção pulmonar, pneumonia micótica e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Ver “Descrição das reações adversas selecionadas”

^e Data de *cut-off* a 14-mar-2022. Tempo médio de seguimento = 52,44 meses. Com base nas segundas neoplasias malignas primárias notificadas durante o período de tratamento e durante o período pós-tratamento do estudo.

^f Os valores laboratoriais de hematologia foram registados como TEAEs apenas se levassem à descontinuação do tratamento e/ou à modificação da dose ou preenchessem um critério de gravidade.

^g Com base em ensaios clínicos de mieloma múltiplo

* Sem grau 4

As reações adversas foram notificadas em 177 doentes que receberam Isa-Kd com uma duração mediana de exposição de 80,0 semanas no estudo IKEMA (ver secção 5.1).

Tabela 4^a: – Reações adversas notificadas em doentes com mieloma múltiplo tratados com isatuximab em combinação com carfilzomib e dexametasona (IKEMA)

Classes de sistema de órgãos Termo de preferência	Reação adversa	Frequência	Incidência (%) (N=177)	
			Qualquer grau	Grau ≥3
Infeções e infestações	Pneumonia ^{b c}	Muito frequentes	28,8%	20,9%
	Infeção das vias respiratórias superiores*	Muito frequentes	36,2%	3,4%
	Bronquite*	Muito frequentes	22,6%	2,3%
	Herpes zoster	Frequente	2,3%	0,6%
Vasculopatias	Hipertensão*	Muito frequentes	36,7%	20,3%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Cancro da pele*	Frequente	5,1%	0,6%
	Tumores sólidos diferentes de cancro da pele	Frequente	3,4%	1,7%
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^d	Frequente	4,5%	4,0%
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática ^e	Pouco frequentes	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia*	Muito frequentes	27,7%	5,1%
	Tosse*	Muito frequentes	19,8%	0%
Doenças gastrointestinais	Diarreia*	Muito frequentes	36,2%	2,8%
	Vómitos*	Muito frequentes	15,3%	1,1%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga*	Muito frequentes	28,2%	3,4%
Complicações de intervenções	Reação à perfusão ^{c*}	Muito frequentes	45,8%	0,6%

relacionadas com lesões e intoxicações				
---	--	--	--	--

^a Apenas os TEAEs são notificados na Tabela 4. Os valores laboratoriais de hematologia são notificados na Tabela 6.

^b O termo pneumonia é um agrupamento dos seguintes termos: pneumonia atípica, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia por *influenza*, pneumonia por *legionella*, pneumonia estreptocócica, pneumonia viral e sépsis pulmonar.

^c Ver “Descrição das reações adversas selecionadas”

^d Os valores laboratoriais de hematologia foram registrados como TEAEs apenas se levassem à descontinuação do tratamento e/ou à modificação da dose ou preenchessem um critério de gravidade.

^e Com base em ensaios clínicos de mieloma múltiplo

* sem grau 4 ou 5

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações à perfusão

No ICARIA-MM, foram notificadas reações à perfusão em 58 doentes (38,2%) tratados com SARCLISA. Todos os doentes que apresentaram reações à perfusão, apresentaram-nas durante a 1ª perfusão de SARCLISA, sendo que 3 doentes (2,0%) também apresentaram reações à 2ª perfusão e 2 doentes (1,3%) na 4ª perfusão. Foram notificadas reações à perfusão de grau 1 em 3,9% dos doentes, de grau 2 em 31,6% dos doentes, de grau 3 em 1,3% dos doentes e de grau 4 em 1,3% dos doentes. Todas as reações à perfusão foram reversíveis e foram resolvidas no mesmo dia em 98% das perfusões. Os sinais e sintomas de reações à perfusão de grau 3 ou 4 incluíram dispneia, hipertensão e broncospasmo.

A incidência de interrupções da perfusão devido a reações à perfusão foi de 28,9%. O tempo mediano até a interrupção da perfusão foi de 55 minutos.

As descontinuações do tratamento devido à reação à perfusão foram notificadas em 2,6% dos doentes no grupo Isa-Pd.

No IKEMA, foram notificadas reações à perfusão em 81 doentes (45,8%) tratados com Isa-Kd. Foram notificadas reações à perfusão de grau 1 em 13,6%, de grau 2 em 31,6% e de grau 3 em 0,6% dos doentes tratados com Isa-Kd. Todas as reações à perfusão foram reversíveis e resolvidas no mesmo dia em 73,8% dos episódios em doentes Isa-Kd e em mais de 2 dias em 2,5% dos episódios em doentes Isa-Kd. Os sinais e sintomas de reações à perfusão de Grau 3 incluíram dispneia e hipertensão. A incidência de doentes com interrupções da perfusão de isatuximab devido a reações à perfusão foi de 29,9%. O tempo médio para a interrupção da perfusão de isatuximab foi de 63 minutos. O isatuximab foi interrompido em 0,6% dos doentes devido a reações à perfusão. (ver seções 4.2 e 4.4).

Infeções

No ICARIA-MM, a incidência de infeções de grau 3 ou superior foi de 42,8%. A pneumonia foi a infeção grave notificada com maior frequência, de grau 3, em 21,7% dos doentes no grupo de Isa-Pd, comparativamente a 16,1% no grupo de Pd, e de grau 4 em 3,3% dos doentes no grupo de Isa-Pd, comparativamente a 2,7% no grupo de Pd. As descontinuações do tratamento devido a infeção foram notificadas em 2,6% dos doentes no grupo de Isa-Pd comparativamente a 5,4% do grupo de Pd. Foram notificadas infeções fatais em 3,3% dos doentes no grupo de Isa-Pd e 4,0% no grupo de Pd. No IKEMA, a incidência de infeções de Grau 3 ou superior foi de 38,4%. A pneumonia foi a infeção grave mais frequentemente descrita com Grau 3 notificada em 15,8% dos doentes no grupo Isa-Kd em comparação com 10,7% no grupo Kd, e Grau 4 em 3,4% dos doentes no grupo Isa-Kd em comparação com 2,5% no grupo Kd. O tratamento foi interrompido devido à infeção em 2,8% dos doentes no grupo Isa-Kd em comparação com 4,9% no grupo Kd. Foram observadas infeções fatais em 2,3% dos doentes no grupo Isa-Kd e 0,8% no grupo Kd. (ver seção 4.4).

Em ensaios clínicos de mieloma múltiplo recidivante e refratário, o herpes zoster foi relatado em 2,0% dos doentes. No ICARIA-MM, a incidência de herpes zoster foi de 4,6% no grupo Isa-Pd em

comparação com 0,7% no grupo Pd, e no IKEMA, a incidência foi de 2,3% no grupo Isa-Kd em comparação com 1,6% no grupo Kd.

Insuficiência cardíaca

No IKEMA, foi notificada insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca crónica, insuficiência ventricular esquerda e edema pulmonar) em 7,3% dos doentes no grupo Isa-Kd (4,0% de Grau ≥ 3) e em 6,6% dos doentes no grupo Kd (4,1% de Grau ≥ 3). Foi observada insuficiência cardíaca grave em 4,0% dos doentes no grupo Isa-Kd e em 3,3% dos doentes no grupo Kd. Foi descrita insuficiência cardíaca com desfecho fatal durante o tratamento em 1,1% dos doentes no grupo Isa-Kd e não descrita no grupo Kd (ver as informações de prescrição atuais para o carfilzomib).

Valores laboratoriais hematológicos

Tabela 5: Alterações laboratoriais hematológicas em doentes a receber isatuximab combinado com pomalidomida e dexametasona - versus pomalidomida e dexametasona (ICARIA-MM)

Parâmetros laboratoriais	SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona n (%) (N=152)			Pomalidomide + dexametasona n (%) n (%) (N=147)		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 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)

O denominador usado para o cálculo de percentagem é o número de doentes com, pelo menos, 1 avaliação da análise laboratorial considerada durante o período de observação.

Tabela 6: Alterações laboratoriais hematológicas em doentes a receber isatuximab combinado com carfilzomib e dexametasona - versus carfilzomib e dexametasona (IKEMA)

Parâmetros laboratoriais	SARCLISA + Carfilzomib + Dexametasona (N=177)			Carfilzomib + Dexametasona (N=122)		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 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%

O denominador usado para o cálculo de percentagem é o número de doentes com, pelo menos, 1 avaliação da análise laboratorial considerada durante o período de observação.

Imunogenicidade

Ao longo de 9 estudos clínicos sobre mieloma múltiplo (MM) com o agente único isatuximab e terapêuticas de combinação, incluindo ICARIA-MM e IKEMA (N=1018), a incidência de anticorpos anti-fármaco (ADA) decorrentes do tratamento foi de 1,9%. Não foi observado nenhum efeito dos ADA na farmacocinética, segurança ou eficácia de isatuximab.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Não foi apresentada nenhuma situação de sobredosagem de isatuximab nos estudos clínicos. Foram administradas doses de isatuximab intravenoso, de até 20 mg/kg em estudos clínicos.

Gestão

Não há nenhum antídoto específico para a sobredosagem de SARCLISA. Em caso de sobredosagem, monitorizar os doentes em termos de sinais ou sintomas de reações adversas e tomar todas as medidas adequadas imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FC02.

Mecanismo de ação

O isatuximab é um anticorpo monoclonal derivado de IgG1, que se liga a um epítipo extracelular específico do recetor de CD38. CD38 é uma glicoproteína transmembrana que é altamente expressa em células de mieloma múltiplo.

In vitro, o isatuximab atua através de mecanismos de IgG dependentes da *fragment crystallizable region* (Fc) incluindo: citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC), fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) e citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Além disso, o isatuximab também pode desencadear morte de células tumorais por indução de apoptose via um mecanismo independente de Fc.

In vitro, o isatuximab bloqueia a atividade enzimática do CD38 que catalisa a síntese e hidrólise de ADP-ribose cíclica (cADPR), um agente mobilizador de cálcio. O isatuximab inibe a produção de cADPR a partir da nicotinamida adenina dinucleótido extracelular (NAD) em células de mieloma múltiplo.

In vitro, o isatuximab pode ativar células *Natural Killer* (NK) na ausência de células tumorais de alvo positivo CD38. *In vivo*, foi observada uma diminuição nas contagens absolutas de CD16 total+ e CD56+ células NK, CD19+ células B, CD4+células T e T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) no sangue periférico de doentes tratados com isatuximab em monoterapia. Em doentes com mieloma múltiplo, a monoterapia com SARCLISA induziu a expansão clonal do repertório de células T recetoras, indicando uma resposta imunitária adaptativa.

A combinação de isatuximab e pomalidomida *in vitro* melhora a lise celular das células CD38 que expressam o mieloma múltiplo por células efectoras (ADCC), e por destruição direta de células tumorais em comparação com a de isatuximab isoladamente. Experiências em animais *in vivo* usando um modelo de xenoinxerto de mieloma múltiplo humano em ratinhos demonstraram que a combinação de isatuximab e pomalidomida resulta numa melhoria da atividade antitumoral em comparação com a atividade de isatuximab ou pomalidomida isoladamente.

Eficácia e segurança clínicas

ICARIA-MM (EFC14335)

A eficácia e a segurança do SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona foram avaliadas no ICARIA-MM (EFC14335), um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, em regime aberto, de 2 braços, de fase III em doentes com mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário. Os doentes tinham recebido, pelo menos, duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma com progressão de doença ou dentro de 60 dias após o final da terapêutica anterior. Os doentes com doença refratária primária foram excluídos.

Um total de 307 doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receber SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd, 154 doentes) ou pomalidomida e dexametasona (Pd, 153 doentes). O tratamento foi administrado em ambos os grupos em ciclos de 28 dias até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável. O SARCLISA 10 mg/kg foi administrado como perfusão intravenosa semanalmente no primeiro ciclo e a cada duas semanas após o primeiro ciclo. A pomalidomida 4 mg foi tomada por via oral uma vez por dia a partir do dia 1 até ao dia 21 de cada ciclo de 28 dias. A dexametasona (oral/intravenosa) 40 mg (20 mg para doentes ≥ 75 anos de idade) foi administrada nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias.

No geral, as características demográficas e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento, com algumas disparidades ligeiras. A mediana da idade dos doentes foi de 67 anos (intervalo de 36-86), 19,9% dos doentes tinham ≥ 75 anos. A pontuação ECOG PS foi de 0 em 35,7% dos doentes no braço de isatuximab e de 45,1% no braço comparador, 1 em 53,9% no braço de isatuximab e 44,4% no braço comparador, e 2 em 10,4% no braço de isatuximab *versus* 10,5% no braço comparador, 10,4% dos doentes entraram no estudo com um historial de (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) DPOC ou asma, e 38,6% *versus* 33,3% dos doentes com compromisso renal (clearance da creatina de <60 mL/min/1,73 m²) foram incluídos no braço de isatuximab *versus* no braço comparador, respetivamente. O estadiamento de acordo com o *International Staging System* (ISS) no início do estudo era de I em 37,5% (41,6% no braço de isatuximab e 33,3% no braço comparador), II em 35,5% (34,4% no braço de isatuximab e 36,6% no braço comparador) e III em 25,1% (22,1% no braço de isatuximab e 28,1% no braço comparador) dos doentes. No geral, 19,5% dos doentes (15,6% no braço de isatuximab e 23,5% no braço comparador) apresentavam anomalias dos cromossomas de alto risco no início do estudo; del(17p), t(4;14) e t(14;16) estavam presentes em 12,1% (9,1% no braço de isatuximab e 15,0% no braço comparador), 8,5% (7,8% no braço de isatuximab e 9,2% no braço comparador) e 1,6% (0,6% no braço de isatuximab e 2,6% no braço comparador) dos doentes, respetivamente.

O número mediano de linhas anteriores de terapêutica foi de 3 (intervalo 2-11). Todos os doentes receberam previamente um inibidor do proteosoma, todos os doentes receberam previamente lenalidomida, e 56,4% dos doentes efetuaram previamente transplante de células mãe. A maioria dos doentes (92,5%) foi refratária à lenalidomida, 75,9% a um inibidor do proteosoma, e 72,6% para ambos o imunomodulador e inibidor do proteosoma, e 59% dos doentes foram refratários à lenalidomida na última linha de terapêutica.

A duração mediana do tratamento foi de 41,0 semanas para o grupo Isa-Pd comparativamente ao grupo Pd, com 24,0 semanas.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi o parâmetro de avaliação primário de eficácia de ICARIA-MM. A melhoria na PFS representou uma redução de 40,4% no risco de progressão de doença ou morte em doentes tratados com regime Isa-Pd.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7 e as curvas de *Kaplan-Meier* para PFS e sobrevivência global (OS) são fornecidas nas Figuras 1 e 2:

Tabela 7: Eficácia de SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona versus pomalidomida e dexametasona no tratamento do mieloma múltiplo (análise de intenção de tratar)

Parâmetro de avaliação	SARCLISA + pomalidomida + dexametasona N =154	Pomalidomida + dexametasona N = 153
Sobrevivência livre de progressão^{ab}		
Mediana (meses) [IC de 95%]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
<i>Hazard ratio</i> ^c [IC de 95%]	0,596 [0,436-0,814]	
valor-p (teste “log-rank” estratificado) ^c	0,0010	
Taxa de Resposta Global^d Respondedores (sCR+CR+MBRP+PR) n(%) [IC de 95%] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Razão de probabilidade vs. comparador [IC de 95%]	2,795 [1,715-4,562]	
valor-p (estratificado por Cochran- Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Resposta Completa Estrita (sCR) + Resposta Completa (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Muito Boa Resposta Parcial (MBRP) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Resposta parcial (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
MBRP ou melhor n (%) [IC de 95%] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Razão de probabilidade vs. comparador [IC exato de 95%]	5,026 [2,514-10,586]	
valor-p (Haenszel Cochran-Mantel estratificado) ^c	<0,0001	
Duração da resposta^f Mediana em meses [IC de 95%] ^g	13,27 [10,612-NA]	11,07 [8,542-NA]

^a Os resultados da PFS foram avaliados por um Comitê de Resposta Independente (CRI), com base em dados de laboratório central para proteína M e análise de imagiologia radiológica central, usando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG).

^b Doentes sem progressão da doença ou morte antes da análise de *cut-off* ou da data de início de outro tratamento anti-mieloma foram censurados à data da última avaliação válida da doença, não mostrando a progressão da doença realizada antes do início de outro tratamento anti-mieloma (se houver) ou a data limite da análise de *cut-off*, o que ocorrer primeiro.

^c Estratificado por idade (<75 anos versus ≥75 anos) e número de linhas de terapêutica anteriores (2 ou 3 versus >3) de acordo com a CRI.

^d A sCR, CR, MBRP, PR e foram avaliadas pela CRI usando os critérios de resposta IMWG.

^e Estimativa usando o método de Clopper-Pearson.

^f A duração da resposta foi determinada para doentes que atingiram uma resposta de \geq PR (93 doentes no braço de isatuximab e 54 doentes no braço comparador). a. Estimativas de Kaplan-Meier de duração da resposta.

^g O IC das estimativas de Kaplan-Meier é calculado com transformação log-log da função de sobrevivência e métodos de Brookmeyer e Crowley.

* Data de *cut-off* de 11-out-2018. Mediana de tempo de seguimento=11,60 meses. HR<1 favorece o braço do Isa-Pd.

NA: não alcançada

Em doentes com citogenética de risco elevado (avaliação de laboratório central), a PFS mediana foi de 7,49 (IC de 95%: 2,628 a NC) no grupo de Isa-Pd e de 3,745 (IC de 95%: 2,793 a 7,885) no grupo de Pd (HR=0,655; IC de 95%: 0,334 a 1,283). As melhorias na PFS no grupo de Isa-Pd foram observados em doente com \geq 75 anos (HR=0,479; IC de 95%: 0,242 a 0,946), com estadio III de ISS no início do estudo (HR=0,635; IC de 95%: 0,363 a 1,110), com *clearance* da creatinina basal de < 60 mL/min/1,73 m² (HR=0,502; IC de 95%: 0,297 a 0,847), com > 3 linhas de terapêutica anteriores (HR=0,590; IC de 95%: 0,356 a 0,977), em doentes refratários à terapêutica anterior com lenalidomida (HR=0,593; IC de 95%: 0,431 a 0,816) ou inibidor do proteosoma (HR=0,578; IC de 95%: 0,405 a 0,824) e nos doentes refratários à lenalidomida na última linha antes do início no estudo (HR= 0,601; IC de 95%: 0,436 a 0,828).

Estão disponíveis dados insuficientes para concluir sobre a eficácia do Isa-Pd em doentes tratados anteriormente com daratumumab (1 doente no braço de isatuximab e nenhum doente no braço comparador).

O tempo mediano até à primeira resposta em respondedores foi de 35 dias no Isa-Pd *versus* 58 dias no grupo Pd. Com uma duração mediana de seguimento de 52,44 meses, a sobrevivência global mediana final foi de 24,57 meses no grupo Isa-Pd e de 17,71 meses no grupo Pd (HR= 0,776; IC de 95%: 0,594 a 1,015).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLP - população ITT – ICARIA-MM (avaliação pela CRI)

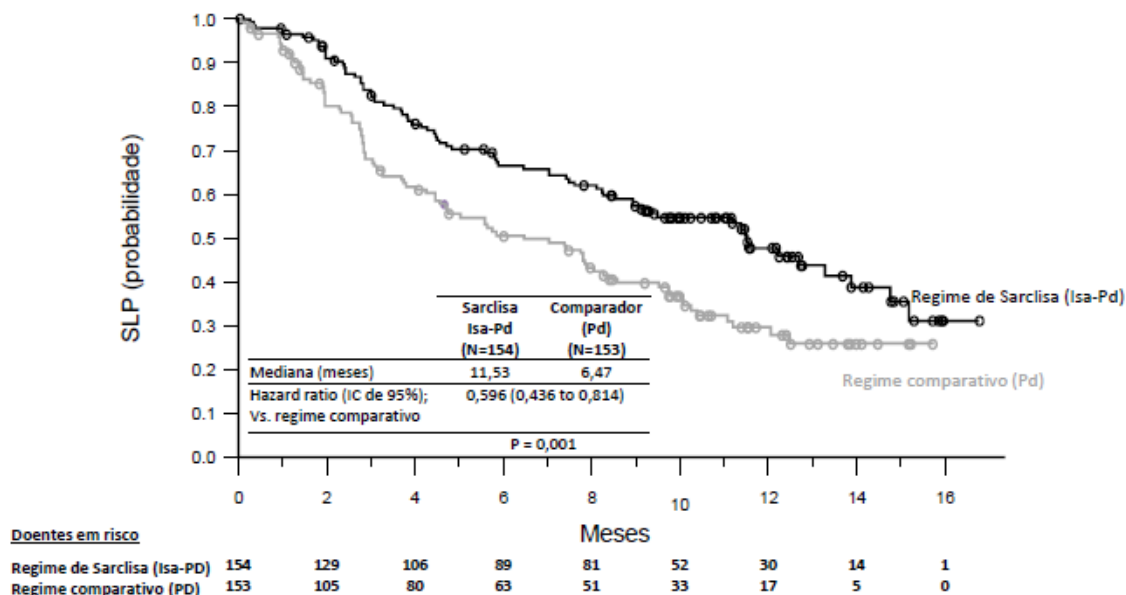
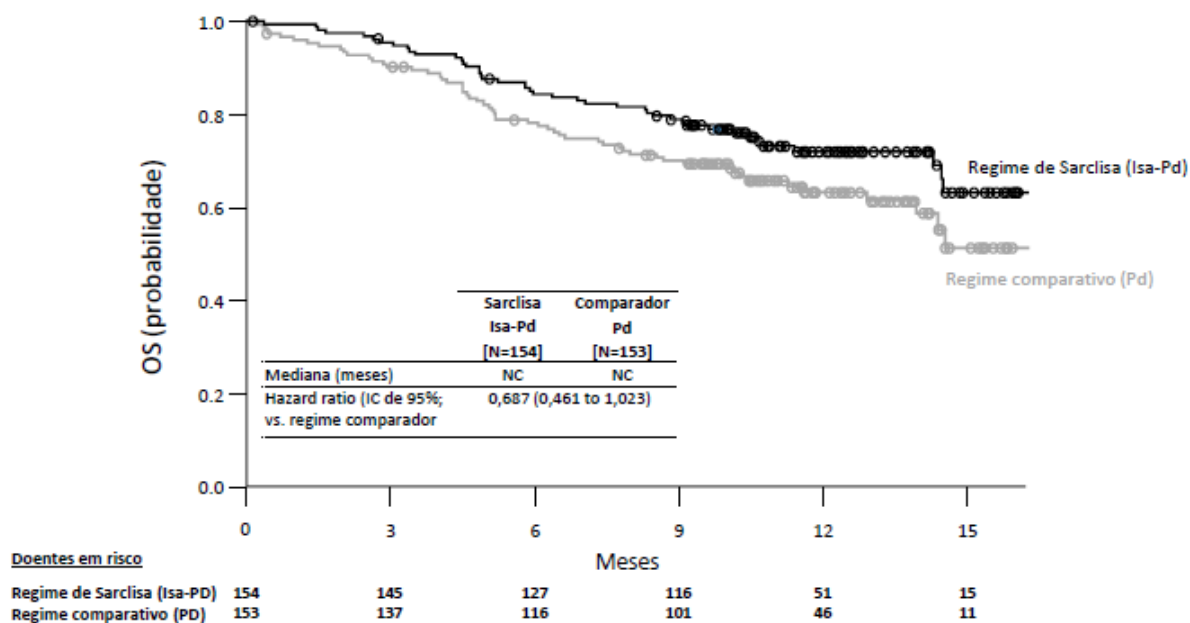


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier da OS – população ITT – ICARIA-MM



Cut-off = 11 de outubro de 2018

No estudo ICARIA-MM (EFC14335), foi utilizado um volume baseado em peso para perfusão de isatuximab. O método de perfusão com volume fixo, conforme descrito na seção 4.2, foi avaliado no estudo TCD14079 Parte B e as simulações de farmacocinética confirmaram diferenças mínimas entre a farmacocinética após a injeção, aplicando um volume baseado no peso do doente e um volume fixo de 250 mL (consulte a seção 5.2). No estudo TCD14079, parte B, não houve novos sinais de segurança ou diferenças de eficácia e segurança em comparação com ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

A eficácia e a segurança de SARCLISA em combinação com carfilzomib e dexametasona foram avaliadas no IKEMA (EFC15246), um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, em regime aberto, de 2 braços, de fase III em doentes com mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário. Os doentes tinham recebido uma a três terapêuticas anteriores. Doentes com doença refratária primária, que já tinham sido previamente tratados com carfilzomib, ou que eram refratários ao tratamento anterior com anticorpo monoclonal anti-CD38 foram excluídos.

Um total de 302 doentes foram aleatorizados numa relação de 3:2 para receber SARCLISA em combinação com carfilzomib e dexametasona (Isa-Kd, 179 doentes) ou carfilzomib e dexametasona (Kd, 123 doentes). O tratamento foi administrado em ambos os grupos em ciclos de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. SARCLISA 10 mg/kg foi administrado como perfusão I.V. semanalmente no primeiro ciclo e a cada duas semanas após o primeiro ciclo. Carfilzomib foi administrado como perfusão I.V. na dose de 20 mg/m² nos dias 1 e 2; 56 mg/m² nos dias 8, 9, 15 e 16 do ciclo 1; e na dose de 56 mg/m² nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 para os ciclos subsequentes de cada ciclo de 28 dias. Dexametasona (IV nos dias de perfusão de isatuximab e/ou carfilzomib e PO nos outros dias) 20 mg foi administrado nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 para cada ciclo de 28 dias.

No geral, as características demográficas e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana da idade dos doentes foi de 64 anos (intervalo 33-90), 8,9% dos doentes tinham ≥75 anos. A pontuação de ECOG PS foi 0 em 53,1% dos doentes no grupo Isa-Kd e 59,3% no grupo Kd, 1 em 40,8% no grupo Isa-Kd e 36,6% no grupo Kd, e 2 em 5,6% no grupo Isa-Kd e 4,1% no grupo Kd, e 3 em 0,6% no grupo Isa-Kd e 0% no grupo Kd. A proporção de doentes com insuficiência renal (eTFG <60 mL/min/1,73 m²) foi de 24,0% no grupo Isa-Kd versus 14,6% no grupo Kd. O estadiamento de acordo com o *International Staging System* (ISS) no início do estudo era I em 53,0%, II em 31,1% e III em 15,2% dos doentes. O estadiamento do *Revised-ISS* (R-ISS) no início do

estudo era I em 25,8%, II em 59,6% e III em 7,9% dos doentes. No geral, 24,2% dos doentes apresentavam anomalias dos cromossomas de alto risco no início do estudo; del (17p), t (4;14), t (14;16) estavam presentes em 11,3%, 13,9% e 2,0% dos doentes, respetivamente. Além disso, o ganho (1q21) estava presente em 42,1% dos doentes.

O número mediano de linhas anteriores de terapêutica foi 2 (intervalo 1-4) com 44,4% dos doentes que receberam previamente 1 linha de terapêutica. No geral, 89,7% dos doentes receberam previamente um inibidor do proteosoma, 78,1% receberam previamente imunomoduladores (incluindo 43,4% que receberam previamente lenalidomida) e 61,3% receberam previamente transplante de células mãe. No geral, 33,1% dos doentes foram refratários a inibidores de proteosoma, 45,0% foram refratários a imunomoduladores (incluindo 32,8% refratários à lenalidomida) e 20,5% foram refratários para ambos o inibidor do proteosoma e imunomodulador.

A duração mediana do tratamento foi de 80,0 semanas para o grupo de Isa-Kd comparativamente ao grupo de Kd, com 61,4 semanas.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi o parâmetro de avaliação primário de eficácia de IKEMA. Com uma duração mediana de seguimento de 20,73 meses, a análise primária da PFS demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS representada por uma redução de 46,9% no risco de progressão de doença ou morte em doentes tratados com Isa-Kd em comparação com doentes tratados com Kd.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 8 e as curvas de *Kaplan-Meier* para PFS são fornecidas na Figura 3:

Tabela 8: Eficácia de SARCLISA em combinação com carfilzomib e dexametasona versus carfilzomib e dexametasona no tratamento do mieloma múltiplo (análise de intenção de tratar)

Parâmetro de avaliação	SARCLISA + carfilzomib + dexametasona N =179	Carfilzomib + dexametasona N = 123
Sobrevivência livre de progressão^a Mediana (meses) [IC de 95%] <i>Hazard ratio</i> ^b [IC de 99%] valor-p (teste “log-rank” estratificado) ^c	NA [NA -NA]	19,15 [15,77 -NA]
	0,531 [0,318-0,889] 0,0013	
Taxa de Resposta Global^c Respondedores (sCR+CR+MBRP+PR) n(%) [IC de 95%] ^d	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
valor-p (estratificado por Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,3859	
Resposta Completa (CR)	39,7%	27,6%

Parâmetro de avaliação	SARCLISA + carfilzomib + dexametasona N =179	Carfilzomib + dexametasona N = 123
Muito Boa Resposta Parcial (MBRP)	33,0%	28,5%
Resposta parcial (PR)	14,0%	26,8%
MBRP ou melhor (sCR+CR+MBRP+PR) n (%) [IC de 95%] ^d	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687 -0,6503]
Razão de probabilidade vs. comparador [IC exato de 95%]	5,026 [2,514-10,586]	
valor-p (Haenszel Cochran-Mantel estratificado) ^{b e}	0,0021	
CR^f [95% CI] ^d	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 to 0,3643]
Taxa de doença residual mínima negativa^g [95% CI] ^d	29,6% [0,2303-0.3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
valor-p (Haenszel Cochran-Mantel estratificado) ^{b e}	0,0008	
Duração da resposta^h * (PR ou melhor) Mediana em meses [IC de 95%] ⁱ	NA [NA-NA]	NA [14,752-NA]
<i>Hazard ratio</i> ^b [IC de 95%]	0,425 [0,269-0,672]	

^a Os resultados da PFS foram avaliados por um Comité de Resposta Independente (CRI), com base em dados de laboratório central para proteína M e análise imagiológica central, usando os critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG).

^b Estratificado pelo número de linhas de terapia anteriores (1 versus > 1) e R-ISS (I ou II versus III versus não classificado) de acordo com o IRT.

^c A sCR, CR, MBRP e PR foram avaliados pelo IRC utilizando os critérios de resposta IMWG.

^d Estimativa usando o método de Clopper-Pearson.

^e Valor p nominal.

^f CR a ser testado na análise final.

^g Com base num nível de sensibilidade de 10⁻⁵ por NGS na população ITT.

^h Com base nos respondedores na população ITT. Estimativas de Kaplan-Meier da duração da resposta.

ⁱ O IC das estimativas de Kaplan-Meier é calculado com transformação log-log da função de sobrevivência e métodos de Brookmeyer e Crowley.

* Data de *cut-off* de 7 de fevereiro de 2020. Mediana de tempo de seguimento=20,73 meses. HR<1 favorece o braço do regime de Isa-Kd.

NA: não alcançada

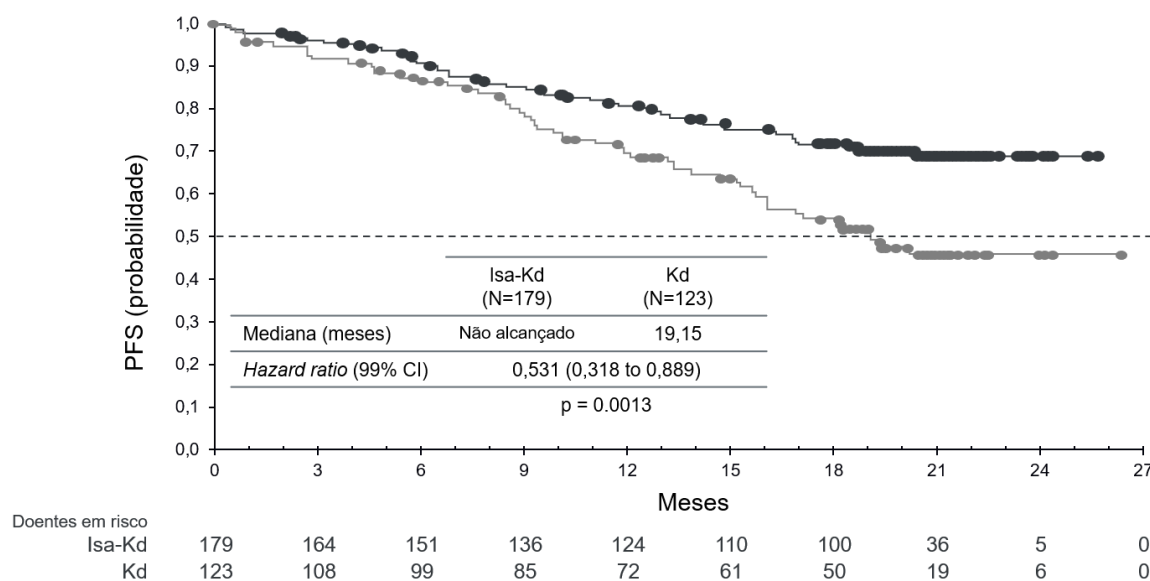
Foram observadas melhorias de PFS no grupo de Isa-Kd em doentes com citogenética de risco elevado (avaliação do laboratório central, HR = 0,724; IC de 95%: 0,361 a 1,451), com ganho (1q21) de anomalias dos cromossomas (HR = 0,569; IC de 95% : 0,330 a 0,981), ≥65 anos (HR = 0,429; IC 95%: 0,248 a 0,742), com eTFG basal (MDRD) <60 mL/min/1,73 m² (HR = 0,273; IC 95%: 0,113 a 0,660) , com > 1 linha de terapêutica anterior (HR = 0,479; IC 95%: 0,294 a 0,778), com estadio III de ISS no início do estudo (HR = 0,650; IC de 95%: 0,295 a 1,434), em doentes refratários à terapêutica anterior com lenalidomida (HR = 0,598; IC 95%: 0,339 a 1,055).

Na análise de sensibilidade sem censura para terapêutica anti-mieloma adicional, a PFS mediana não foi alcançada (NA) no grupo Isa-Kd versus 19,0 meses (IC 95%: 15,38 para NA) no grupo Kd (HR = 0,572; 99 % IC: 0,354 a 0,925, p = 0,0025).

Estão disponíveis dados insuficientes para concluir sobre a eficácia do Isa-Kd em doentes tratados anteriormente com daratumumab (1 doente no braço do isatuximab e nenhum doente no braço comparador).

O tempo mediano até à primeira resposta foi de 1,08 meses no grupo de Isa-Kd e 1,12 meses no grupo de Kd. Com uma duração mediana de seguimento de 20,73 meses, 17,3% dos doentes no braço Isa-Kd e 20,3% dos doentes no braço Kd morreram.

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier de PFS - população ITT - IKEMA (avaliação pelo IRC)



Data de *Cut-off* = 07 de fevereiro de 2020

Entre os doentes com eTFG (MDRD) <50 mL/min/1,73 m² no início do estudo, foi observada uma resposta renal completa (≥ 60 mL / min / 1,73 m² em ≥ 1 avaliação pós-basal) em 52,0% (13/25) dos doentes no grupo Isa-Kd e em 30,8% (4/13) no grupo Kd. Uma resposta renal completa sustentada (≥ 60 dias) ocorreu em 32,0% (8/25) dos doentes no grupo Isa-Kd e em 7,7% (1/13) no grupo Kd. Nos 4 doentes no grupo Isa-Kd e nos 3 doentes no grupo Kd com insuficiência renal grave no início do estudo (eTFG (MDRD) > 15 a <30 mL /min/1,73 m²), foi observada uma resposta renal mínima (≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m² em ≥ 1 avaliação pós-basal) em 100% dos doentes no grupo Isa-Kd em 33,3% dos doentes no grupo Kd.

Com uma duração mediana de seguimento de 43,96 meses, a análise final da PFS demonstrou uma PFS mediana de 35,65 meses para o grupo Isa-Kd em comparação com 19,15 meses para o grupo Kd, com um *Hazard ratio* de 0,576 (IC de 95,4%: 0,418 a 0,792). A resposta final completa, determinada utilizando um ensaio IFE específico validado para o isatuximab (*Sebia Hydrashift*) (ver secção 4.5), foi de 44,1% no grupo Isa-Kd em comparação com 28,5% no grupo Kd, com *odds ratio* de 2,094 (IC de 95%: 1,259 a 3,482, descritivo p=0,0021). Em 26,3% dos doentes do grupo Isa-Kd, tanto a negatividade do MRD como a RC foram alcançadas, quando comparado com 12,2% no grupo Kd, com *odds ratio* de 2,571 (IC de 95%: 1,354 a 4,882, descritivo p=0,0015).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SARCLISA em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores

malignos do tecido hematopoiético e linfoide. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do isatuximab foi avaliada em 476 doentes com mieloma múltiplo tratados com perfusão intravenosa de isatuximab como agente único ou em combinação com pomalidomida e dexametasona, em doses que variam entre 1 e 20 mg/kg, administradas uma vez por semana; a cada 2 semanas; ou a cada 2 semanas durante 8 semanas seguidas de a cada 4 semanas; ou semanalmente durante 4 semanas seguidas de a cada 2 semanas.

O isatuximab apresenta uma farmacocinética não linear com disposição de medicamento mediado pelo alvo, devido ao seu recetor de ligação CD38.

A exposição ao isatuximab (área sob a curva de concentração-tempo de plasma acima do intervalo posológico AUC) aumenta de uma forma superior do que a dose proporcional de 1 a 20 mg/kg numa posologia a cada 2 semanas, não tendo sido observado um desvio à proporcionalidade da dose entre 5 e 20 mg/kg semanalmente durante 4 semanas, seguida de uma posologia a cada 2 semanas. Isto deve-se à elevada contribuição de depuração mediada por alvo não linear para a depuração total em doses inferiores a 5 mg/kg, tornando-se insignificante a doses superiores. Após a administração de isatuximab 10 mg/kg semanalmente durante 4 semanas, seguida de a cada 2 semanas, o tempo mediano para alcançar o estado estável foi de 18 semanas, com uma acumulação de 3,1 vezes. No ICARIA-MM, ensaio clínico realizado em doentes com mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário tratados com isatuximab em combinação com pomalidomida e dexametasona a média (CV%) de concentração plasmática máxima C_{\max} prevista e AUC no estado estável foram de 351 $\mu\text{g/mL}$ (36,0%) e 72.600 $\mu\text{g.h/mL}$ (51,7%), respetivamente. Embora a mudança de um método de administração de volume baseado em peso para perfusão de isatuximab para o método de perfusão com volume fixo tenha resultado em alterações no t_{\max} , a alteração teve um impacto limitado na exposição farmacocinética com C_{\max} simulada comparável no estado estacionário (283 $\mu\text{g/mL}$ vs 284 $\mu\text{g/mL}$) e C_{trough} às 4 semanas (119 $\mu\text{g/mL}$ vs 119 $\mu\text{g/mL}$) para um doente com peso médio (76 Kg). A C_{\max} e a C_{trough} também foram comparáveis com doentes de outros grupos de peso. No IKEMA, ensaio clínico realizado em doentes com mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário tratados com isatuximab em combinação com carfilzomib e dexametasona, a concentração plasmática máxima estimada (CV%) C_{\max} e a AUC no estado estacionário foram de 637 $\mu\text{g/mL}$ (30,9%) e 152.000 $\mu\text{g.h/mL}$ (37,8%), respetivamente.

A farmacocinética do isatuximab e pomalidomida ou do isatuximab e carfilzomib não foi influenciada pela sua co-administração.

Distribuição

O volume total estimado de distribuição do isatuximab é de 8,75 l.

Metabolismo

Como uma proteína grande, espera-se que o isatuximab seja metabolizado pelos processos de catabolismo proteolítico não saturáveis.

Eliminação

O isatuximab é eliminado por duas vias paralelas, uma via mediada por alvo não linear predominante em concentrações reduzidas, e uma via linear não específica predominante em concentrações mais elevadas. No intervalo de concentrações de plasma terapêutico, a via linear é predominante e diminui ao longo do tempo em 50% para um valor de estado estável de 9,55 mL/h (0,229 l/dia). Este facto está associado a uma semivida terminal de 28 dias.

Populações especiais

Idade

A análise farmacocinética da população de 476 doentes com idade entre 36 e 85 anos demonstrou uma exposição comparável para isatuximab em doentes <75 anos de idade (n=406) *versus* ≥75 anos de idade (n=70).

Género

A análise de farmacocinética da população com 207 doentes do sexo feminino (43,5%) e 269 doentes do sexo masculino (56,5%) demonstrou que não existe um efeito clinicamente significativo do género na farmacocinética do isatuximab.

Raça

A análise farmacocinética da população com 377 doentes caucasianos (79%), 25 asiáticos (5%), 18 africanos (4%) e 33 pessoas de outras raças (7%) demonstrou que não existe um efeito clinicamente significativo da raça na farmacocinética do isatuximab.

Peso

Com base numa análise farmacocinética populacional utilizando dados de 476 doentes, a depuração de isatuximab aumentou com o aumento do peso corporal, apoiando a dosagem baseada no peso corporal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais do isatuximab em doentes com compromisso hepático. Dos 476 doentes da população da análise farmacocinética, 65 doentes apresentaram um compromisso hepático ligeiro [bilirrubina total > 1 a 1,5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou aspartato aminotransferase (AST) > LSN] e 1 doente apresentou compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST). O compromisso hepático ligeiro não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do isatuximab. O efeito de compromisso hepático moderado (bilirrubina total >1,5 vezes a 3 vezes o LSN e qualquer AST) e compromisso hepático grave (bilirrubina total >3 vezes o LSN e qualquer AST) na farmacocinética do isatuximab é desconhecido. Contudo, tendo em conta que o isatuximab é um anticorpo monoclonal, não é esperado que seja eliminado através do metabolismo mediado por enzimas hepáticas e, como tal, não é esperada uma variação na função hepática que afete a eliminação do isatuximab (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Não foi realizado nenhum estudo do isatuximab em doentes com compromisso renal. As análises de farmacocinética na população de 476 doentes incluíram 192 doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{taxa de filtração glomerular estimada (e-TFG)} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 163 doentes com compromisso renal moderado ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{e-TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e 12 doentes com compromisso renal grave ($\text{e-TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). As análises não sugerem nenhum efeito clinicamente significativo do compromisso renal ligeiro a grave na farmacocinética do isatuximab comparativamente à função renal normal. Uma análise farmacocinética em 22 doentes com doença renal terminal (DRT), incluindo doentes em diálise ($\text{e-TFG} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), não demonstrou efeitos clinicamente significativos da DRT na farmacocinética de isatuximab, em comparação com os doentes com função renal normal, ligeira ou moderada.

População pediátrica

Isatuximab não foi avaliado em doentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, apesar de a espécie selecionada não ser farmacologicamente responsiva e, desta forma, a relevância para o ser humano não é conhecida. Não foram realizados estudos para genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Histidina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após diluição

Foi demonstrada a estabilidade química e física em uso da solução de perfusão SARCLISA durante 48 horas a 2°C - 8°C, seguido de 8 horas (incluindo a hora de perfusão) à temperatura ambiente (15°C – 25°C).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições de uso anterior são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverá ser superior a 24 horas à temperatura de 2°C a 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Não é necessária proteção contra luz para armazenamento no recipiente de perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Concentrado de 5 mL contendo 100 mg de isatuximab num frasco para injetáveis de vidro transparente e incolor tipo I de 6 mL, fechado com ETFE (copolímero de etileno e tetrafluoretileno)-tampa revestida a bromobutil. Os frascos para injetáveis são revestidos com um selo de alumínio com um botão cinzento de tipo *flip-off*. O volume de enchimento foi estabelecido para garantir a remoção de 5 mL (ou seja, 5,4 mL). A embalagem contém um ou três frascos para injetáveis.

Concentrado de 25 mL contendo 500 mg de isatuximab num frasco de vidro transparente e incolor tipo I de 30 mL, fechado com ETFE (copolímero de etileno e tetrafluoretileno)-tampa revestida a bromobutil. Os frascos para injetáveis são revestidos com um selo de alumínio com um botão azul de tipo *flip-off*. O volume de enchimento foi estabelecido para garantir a remoção de 25 mL (ou seja, 26 mL). A embalagem contém um frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparado para administração intravenosa

A preparação da solução de perfusão deve ser realizada sob condições assépticas.

- A dose (mg) de concentrado de SARCLISA deve ser calculada com base no peso do doente (medido antes de cada ciclo para que a dose administrada esteja ajustada, ver secção 4.2). Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis para obter a dose necessária para o doente.
- Os frascos para injetáveis de concentrado de SARCLISA devem ser visualmente inspecionados antes da diluição para garantir a não existência de partículas e descoloração.
- Não agite os frascos para injetáveis.
- Deve ser retirado o volume de solvente igual ao volume necessário de concentrado de SARCLISA, de um saco de 250 mL de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) ou da solução de glucose a 5%.
- O volume adequado de concentrado de SARCLISA deve ser retirado do frasco de SARCLISA e diluído no recipiente de perfusão com 250mL de solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para perfusão ou de uma solução de glucose a 5%.
- O recipiente de perfusão tem de ser composto por poliolefina (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloreto de polivinilo (PVC) com di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) ou acetato de etil-vinilo (EVA).
- Homogeneizar cuidadosamente a solução diluída invertendo o recipiente. Não agitar.

Administração

- A solução de perfusão tem de ser administrada por perfusão intravenosa usando um sistema de perfusão intravenoso (em PE, PVC com ou sem DEHP, polibutadieno (PBD) ou poliuretano (PU)) com um filtro em linha de 0,22 micrómetros (polietersulfona (PES), polisulfona ou nylon).
- A solução de perfusão deve ser administrada por um período de tempo que dependerá da taxa de perfusão (ver secção 4.2).
- Não é necessária proteção contra luz para o recipiente de perfusão preparado num ambiente de iluminação artificial padrão.
- Não realize a perfusão da solução SARCLISA concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de maio de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização de riscos**

Antes da utilização de SARCLISA® em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa.

O programa educacional visa:

- aumentar a consciencialização sobre o risco de interferência na tipagem sanguínea (antigénio menor) (teste de Coombs indireto positivo) e as suas possíveis consequências clínicas adversas para o doente;
- fornecer orientação sobre como geri-lo e;
- Reforçar a comunicação entre os profissionais de saúde (HCPs) e os doentes e partilhar informações de confiança de forma rápida.

O titular da AIM deve garantir que em cada Estado Membro onde o SARCLISA® é comercializado, todos os HCPs que se espera que prescrevam / dispensem o SARCLISA® e os bancos de sangue / centros de transfusão recebam o seguinte pacote educacional a ser divulgado através de organismos profissionais:

- Material educacional para profissionais de saúde e bancos de sangue
- Cartão do doente (para HCPs que prescrevem / dispensam SARCLISA)

1. MATERIAL EDUCACIONAL PARA HCPs E BANCOS DE SANGUE

O material educacional para HCPs e bancos de sangue inclui os seguintes elementos:

- O resumo das características do medicamento (RCM)
- A brochura dos HCPs e bancos de sangue
- Cartão do doente

1.1 Brochura para profissionais de saúde e bancos de sangue

O folheto dos HCPs e Bancos de Sangue irão conter as seguintes informações principais:

Informações relevantes de questões de segurança "Interferência na tipagem sanguínea (antigénio menor) (teste de Coombs indireto positivo)"

- O Isatuximab ligado aos eritrócitos pode mascarar a deteção de anticorpos contra antigénios menores no soro do doente
- A determinação do tipo sanguíneo ABO e Rh de um doente não é afetado

Detalhes sobre como minimizar as questões de segurança abordadas pelas medidas adicionais de minimização de risco por meio de medidas apropriadas:

- Todos os doentes devem ser identificados quanto ao tipo sanguíneo e rastreados antes de iniciar o tratamento com isatuximab. Pode ser considerada a fenotipagem antes do início do tratamento com isatuximab, conforme a prática local.
- Atualmente, não há informação disponível sobre quanto tempo a interferência no teste de Coombs indireto pode persistir após a última perfusão de isatuximab. Com base na semi-vida do isatuximab, o teste de Coombs indireto mediado por isatuximab pode persistir durante pelo menos 6 meses após a última perfusão de isatuximab, pelo que, o HCP deve aconselhar o doente a ter sempre consigo o cartão do doente até, pelo menos, 6 meses após o término do tratamento.

- Os métodos de mitigação de interferência incluem o tratamento de eritrócitos reagentes com ditiotreitól (DTT) para interromper a ligação ao isatuximab ou outros métodos validados localmente. Como o sistema do grupo Kell Blood também é sensível ao tratamento com DTT, as unidades Kell-negativas devem ser fornecidas após descartar ou identificar aloanticorpos usando eritrócitos tratados com DTT.
- Em caso de necessidade urgente de transfusão, podem ser administradas unidades de eritrócitos ABO / Rh compatíveis, sem prova cruzada, de acordo com as práticas dos bancos locais.
- No caso de uma transfusão planeada, o HCPs devem notificar os centros de transfusão de sangue acerca do risco de interferência nos testes indiretos de antiglobulina.
- Realçar a necessidade de consultar o RCM .
- Instruir o HCP sobre a necessidade de entregar o cartão do doente aos doentes e aconselhá-los a consultar o Folheto Informativo (FI).

1.2 Cartão do Doente

O cartão do doente conterá as seguintes informações breves e concisas sobre o risco de "Interferência na tipagem sanguínea (antigénio menor) (teste de Coombs indireto positivo)", tanto para doentes quanto para os HCPs consultados pelo doente:

- Uma mensagem de aviso para os HCPs que tratam o doente a qualquer momento, inclusive em condições de emergência, de que o doente está a usar SARCLISA (isatuximab) e que este tratamento está associado a um risco de interferência importante identificado na tipagem sanguínea (antigénio menor) (teste de Coombs indireto positivo), que pode persistir durante pelo menos 6 meses após a última perfusão de isatuximab
- Uma referência clara de que o doente deve ter consigo este cartão até, pelo menos, 6 meses após o término do tratamento.
- Contactos detalhados do médico prescritor e do doente.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SARCLISA 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão
isatuximab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de isatuximab em 5 mL de concentrado
Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de isatuximab em 25 mL de concentrado

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sacarose, cloridrato de histidina monohidratada, histidina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis, 100 mg/5 mL
3 frascos para injetáveis, 100 mg/5 mL
1 frasco para injetáveis, 500 mg/25 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

SARCLISA 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão
isatuximab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/5 mL
500 mg/25 mL

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente**Sarclisa 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão**
isatuximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Sarclisa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Sarclisa
3. Como utilizar Sarclisa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sarclisa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sarclisa e para que é utilizado**O que é Sarclisa**

Sarclisa é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa isatuximab. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “anticorpos monoclonais”.

Anticorpos monoclonais, tais como Sarclisa, são proteínas que foram elaboradas para reconhecer e ligar-se a uma substância alvo. No caso de Sarclisa, o alvo é uma substância chamada CD38, encontrada nas células do mieloma múltiplo, um cancro da medula óssea. Ao ligar-se a várias células do mieloma, o medicamento ajuda as defesas naturais do seu corpo (sistema imunitário) a identificá-las e a destruí-las.

Para que é utilizado Sarclisa

Sarclisa é utilizado no tratamento de mieloma múltiplo em doentes que já tenham recebido anteriormente tratamentos para o mieloma múltiplo.

É utilizado em conjunto com outras duas combinações de medicamentos:

- pomalidomida e dexametasona ou
- carfilzomib e dexametasona

Se tiver alguma dúvida sobre como funciona Sarclisa ou sobre o seu tratamento com Sarclisa, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Sarclisa**Não utilize Sarclisa se:**

- Tem alergia ao isatuximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Sarclisa e siga todas as instruções cuidadosamente.

Reações à perfusão

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se apresentar sinais de reações à perfusão durante ou após a perfusão de Sarclisa - veja na secção 4 a lista de sinais de “reações à perfusão”.

- Antes de iniciar a perfusão com Sarclisa, pode receber medicamentos para reduzir as reações à perfusão (ver secção 3).
- Reações à perfusão podem acontecer durante a perfusão de Sarclisa ou após a perfusão e podem ser graves. Estas reações são reversíveis. A equipa hospitalar irá acompanhá-lo atentamente durante o tratamento.

Se tiver uma reação à perfusão, o seu médico ou enfermeiro pode dar-lhe medicamentos adicionais para tratar os seus sintomas e evitar complicações. Podem, também, interromper temporariamente, desacelerar ou parar completamente a perfusão de Sarclisa.

Febre e número baixo de glóbulos brancos

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se desenvolver febre, pois pode ser um sinal de infeção. Sarclisa pode reduzir o número de glóbulos brancos - os quais são importantes no combate a infeções.

O seu médico ou enfermeiro irá verificar a contagem das suas células sanguíneas durante o tratamento com Sarclisa. O seu médico pode prescrever um antibiótico ou antiviral (por exemplo, para herpes zoster (zona))para ajudar a prevenir a infeção, ou um medicamento para ajudar a aumentar o número de glóbulos brancos durante o tratamento com Sarclisa.

Problemas cardíacos

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de usar Sarclisa em combinação com carfilzomib e dexametasona se tiver problemas cardíacos ou se alguma vez tiver tomado um medicamento para o coração. Contacte o seu médico ou enfermeiro imediatamente se sentir qualquer dificuldade em respirar, tosse ou inchaço nas pernas.

Risco de novos tumores

Ocorreram novos tumores em doentes durante o tratamento com Sarclisa quando administrado com pomalidomida e dexametasona ou com carfilzomib e dexametasona. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo para o aparecimento de novos tumores durante o tratamento.

Síndrome da lise tumoral

Pode ocorrer degradação rápida de células cancerígenas (síndrome da lise tumoral). Os sintomas incluem batimentos cardíacos irregulares, convulsões, confusão mental, câibras musculares ou diminuição da quantidade de urina eliminada pelos rins. Informe o seu médico imediatamente se sentir qualquer um destes sintomas.

Transfusão de sangue

Se necessitar de uma transfusão de sangue, irá fazer primeiro um exame de sangue para determinar o seu tipo sanguíneo.

Informe a pessoa que está a fazer a análise de sangue de que está a ser tratado com Sarclisa. Isto porque pode afetar os resultados deste teste ao sangue durante pelo menos 6 meses após a última dose de Sarclisa.

Crianças e adolescentes

Sarclisa não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que este medicamento não foi testado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Sarclisa

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos que pode obter sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Informe o seu médico ou enfermeiro, antes de utilizar Sarclisa, se toma algum medicamento para o coração.

Sarclisa é utilizado em conjunto com outras duas combinações de medicamentos no tratamento do mieloma múltiplo:

- pomalidomida e dexametasona ou
- carfilzomib e dexametasona

Para informações sobre os outros medicamentos utilizados com Sarclisa, consulte o seu folheto informativo.

Gravidez

Peça ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro aconselhamento antes de utilizar Sarclisa.

A utilização de Sarclisa durante a gravidez não é recomendada. Se está grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Para obter informações sobre a gravidez e outros medicamentos que são tomados com Sarclisa, analise o folheto informativo para estes outros medicamentos.

Amamentação

Peça ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro aconselhamento antes de utilizar Sarclisa.

- Isto porque Sarclisa pode passar para o leite materno. Desconhece-se de que modo pode afetar o bebé.
- Você e o seu médico irão decidir se o benefício da amamentação é maior do que o risco para o seu bebé.

Contraceção

As mulheres a utilizar Sarclisa e em idade fértil devem utilizar um método eficaz de contraceção.

Fale com o seu médico sobre o método contraceptivo que terá de usar durante este período. Use contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 5 meses após a última dose de Sarclisa.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Sarclisa afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, Sarclisa é utilizado com outros medicamentos que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Por favor, consulte o folheto informativo dos outros medicamentos que toma com Sarclisa.

3. Como utilizar Sarclisa

Qual a quantidade de Sarclisa administrada

A quantidade de Sarclisa que irá receber é baseada no seu peso. A dose recomendada é de 10 mg de Sarclisa por quilograma do seu peso corporal.

Como é administrado Sarclisa

O seu médico ou enfermeiro irá dar-lhe Sarclisa gota a gota através de uma veia (perfusão intravenosa).

Com que frequência é administrado Sarclisa

Sarclisa é utilizado em ciclos de tratamento de 28 dias (4 semanas). É administrado com dois outros medicamentos ou pomalidomida e dexametasona ou carfilzomib e dexametasona.

- No ciclo 1: Sarclisa é administrado uma vez por semana nos dias 1, 8, 15 e 22
- No ciclo 2 e seguintes: Sarclisa é administrado a cada 2 semanas - no dia 1 e 15

O seu médico continuará a tratá-lo com Sarclisa, desde que beneficie e que os possíveis efeitos indesejáveis sejam aceitáveis.

Medicamentos administrados antes de Sarclisa

Deverão ser-lhe administrados seguintes medicamentos antes da perfusão de Sarclisa. Estes destinam-se a ajudar a reduzir as probabilidades de ter reações à perfusão:

- medicamentos para reduzir reações alérgicas (anti-histamínicos)
- medicamentos para reduzir a inflamação (corticosteroides)
- medicamento para reduzir a dor e a febre

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Sarclisa

É muito importante que vá a todas as consultas para garantir que recebe o seu tratamento no momento certo para que ele funcione corretamente. Se faltar a alguma consulta, contacte o médico ou enfermeiro o mais cedo possível para remarcar a consulta.

O seu médico ou enfermeiro irá decidir como o tratamento deve ser continuado.

Se for administrado mais Sarclisa do que deveria

Sarclisa ser-lhe-á administrado pelo seu médico ou enfermeiro. Se for acidentalmente administrado demasiado (uma sobredosagem), o seu médico irá tratar e monitorizar os seus efeitos indesejáveis.

Se parar de utilizar Sarclisa

Não interrompa o seu tratamento com Sarclisa, a menos que tenha falado sobre isso com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico irá discutir os efeitos indesejáveis de Sarclisa consigo e irá explicar-lhe os possíveis riscos e os benefícios do tratamento com Sarclisa.

A equipa hospitalar irá monitorizar a sua condição de perto durante o tratamento. Diga imediatamente se sentir algum dos efeitos abaixo.

Reações à perfusão - Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se não se sentir bem durante ou após a perfusão de Sarclisa.

Os sinais graves de reação à perfusão incluem:

- tensão arterial elevada (hipertensão)
- sensação de falta de ar
- reação alérgica grave (reação anafilática que afeta até 1 em 100 pessoas) com dificuldade em respirar e inchaço da face, boca, garganta, lábios ou língua.

Os sinais mais frequentes de reação à perfusão incluem:

- sensação de falta de ar
- tosse
- arrepios
- náuseas

Pode ter também outros efeitos indesejáveis durante a perfusão. O seu médico ou enfermeiro pode decidir interromper temporariamente, desacelerar ou parar completamente a perfusão de Sarclisa. Pode também dar medicamentos adicionais para tratar os seus sintomas e evitar complicações.

Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente se não se sentir bem durante ou depois da perfusão de Sarclisa.

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se apresentar qualquer um dos efeitos indesejáveis listados abaixo:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- menor número de glóbulos vermelhos (anemia)
- menor número de alguns glóbulos brancos (neutrófilos ou linfócitos) que são importantes no combate à infecção
- menor número de plaquetas no sangue (trombocitopenia) - informe o seu médico ou enfermeiro, se tiver nódos negros fora do normal ou hemorragia.
- infecção dos pulmões (pneumonia)
- infecção das vias aéreas (tais como nariz, seios nasais ou garganta)
- diarreia
- bronquite
- sensação de falta de ar
- náuseas
- febre com uma diminuição grave em alguns glóbulos brancos (neutropenia febril) (consulte a secção 2 para mais detalhes)
- vômitos
- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Tosse
- Cansaço (fadiga)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Problemas cardíacos, que podem apresentar-se como dificuldade em respirar, tosse ou inchaço nas pernas quando Sarclisa é administrado com carfilzomib e dexametasona
- diminuição do apetite
- perda de peso
- batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular)
- herpes zoster (zona)

Se alguma das situações se aplicar a si, ou caso não tenha a certeza, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sarclisa

Sarclisa será conservado no hospital ou clínica.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá deitar fora quaisquer medicamentos que já não estejam a ser usados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sarclisa

- A substância ativa de Sarclisa é isatuximab.
- Um ml de concentrado contém 20 mg de isatuximab.
- Cada frasco para injetáveis de concentrado contém 100 mg de isatuximab em 5 mL de concentrado ou 500 mg de isatuximab em 25 mL de concentrado.
- Os outros componentes (excipientes) são sacarose, cloridrato de histidina monohidratada, histidina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Sarclisa e conteúdo da embalagem

Sarclisa é um concentrado para solução para perfusão. É um líquido incolor a ligeiramente amarelado, essencialmente sem partículas visíveis. Sarclisa é fornecido numa embalagem contendo 1 ou 3 frascos de vidro para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Deutschland

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

Ελλάδα

sanofi-aventis ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 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 Sr.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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Os frascos para injetáveis de SARCLISA são apenas para utilização única. A solução de perfusão deve ser preparada em condições assépticas, e administrada por um profissional de saúde num ambiente onde estejam disponíveis equipamentos de reanimação.

Preparação e administração de SARCLISA

- Calcule a dose (mg) de concentrado de SARCLISA necessária, e determine o número de frascos injetáveis necessários para a dose de 10 mg/kg, com base no peso do doente. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis.
- Verifique visualmente o concentrado de SARCLISA antes da diluição para garantir que não contém partículas e não está sem cor.
- Retire o volume de solvente igual ao volume necessário de concentrado SARCLISA dos 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) ou saco de solvente com solução de glucose a 5%.
- Retire o volume apropriado de concentrado de SARCLISA do frasco de SARCLISA e dilua-o no saco de perfusão de 250 mL com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) ou solução de glucose a 5%.
- O saco de perfusão tem de ser de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloreto de polivinil (PVC) com di (2-etil-hexil) ftalato (DEHP) ou acetato de etil vinil (EVA).
- Inverta cuidadosamente o saco para homogeneizar a solução diluída. Não agitar.
- Administre a solução de perfusão por via intravenosa usando um sistema de perfusão intravenoso (em PE, PVC com ou sem DEHP, polibutadieno [PBD] ou poliuretano [PU]) com um filtro em linha de 0,22 micrómetros (polietersulfona [PES], polissulfona ou nylon).
- Administre a solução de perfusão por um período de tempo que dependerá da velocidade de perfusão (consulte EU-SmPC, secção 4.2).
- Use a solução de perfusão SARCLISA imediatamente. Se não usar imediatamente, o tempo e condições de armazenamento anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem durar mais de 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.
- Não é necessária nenhuma proteção contra a luz para o saco de perfusão preparado num ambiente de luz artificial padrão.
- A perfusão de SARCLISA não pode ser feita concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos.
- Rejeite todas as porções de solução não utilizadas. Todos os materiais que foram utilizados para diluição e administração devem ser eliminados de acordo com os procedimentos em vigor.