

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

**1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO** SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.**2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de isatuximab. Cada vial contiene 100 mg de isatuximab en 5 ml de concentrado (100 mg/5 ml).Cada vial contiene 500 mg de isatuximab en 25 ml de concentrado (500 mg/25 ml).Isatuximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) derivado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) producido a partir de una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino, CHO).Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.**3.FORMA FARMACÉUTICA** Concentrado para solución para perfusión.Solución incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.**4.DATOS CLÍNICOS 4.1Indicaciones terapéuticas** SARCLISA está indicado:

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

**4.2Posología y forma de administración** SARCLISA se debe administrar por un profesional sanitario, en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación.

#### Premedicación

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

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

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

- Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral (o equivalente).
- Difenhidramina 25 mg a 50 mg intravenosa u oral (o equivalente [por ejemplo, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). La vía intravenosa es la preferida para al menos las 4 primeras perfusiones.

La dosis de dexametasona (oral o intravenosa) recomendada anteriormente corresponde a la dosis total que se administrará solo una vez antes de la perfusión, como parte de la premedicación y el tratamiento principal, antes de la administración de isatuximab y pomalidomida y antes de la administración de isatuximab y carfilzomib. Los agentes de premedicación recomendados se deben administrar 15-60 minutos antes de comenzar la perfusión de SARCLISA. Los pacientes que no experimentan una reacción a la perfusión en sus primeras 4 administraciones de SARCLISA pueden reconsiderar la necesidad de continuar la premedicación posterior.*Manejo de la neutropenia.* Se debe considerar el uso de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF) para mitigar el riesgo de neutropenia. En caso de neutropenia de grado 4, la administración de SARCLISA se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos mejore hasta al menos  $1,0 \times 10^9/l$  (ver sección 4.4). *Prevención de la infección.* Se pueden considerar durante el tratamiento la profilaxis antibacteriana y antiviral (como la profilaxis del herpes zóster) (ver sección 4.4).

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

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

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

Cada ciclo de tratamiento consiste en un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, ver sección 5.1 y la respectiva ficha técnica actual. La pauta de administración se debe seguir cuidadosamente. Si se omite una dosis planificada de SARCLISA, administre la dosis lo antes posible y ajuste el programa de tratamiento en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento. Ajustes de dosis No se recomienda la reducción de la dosis de SARCLISA. Se deben realizar ajustes en la administración si los pacientes experimentan reacciones a la perfusión (ver "Método de administración" a continuación). Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, se debe considerar la respectiva ficha técnica actual.

#### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Pacientes con insuficiencia renal De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional y la seguridad clínica, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (ver sección 5.2). Pacientes con insuficiencia hepática De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave son limitados (ver sección 5.2), pero no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis en estos pacientes. Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de SARCLISA en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración SARCLISA se administra por vía intravenosa. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Velocidades de perfusión Tras la dilución, la perfusión de SARCLISA se debe administrar por vía intravenosa con la velocidad de perfusión indicada a continuación en la Tabla 2 (ver sección 5.1). Los incrementos de la velocidad de perfusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). **Tabla 2: Velocidades de perfusión para la administración de SARCLISA**

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

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

- En pacientes que necesitan una intervención (reacciones a la perfusión de Grado 2 ,moderadas), se debe considerar una interrupción temporal en la perfusión y se pueden administrar medicamentos sintomáticos adicionales. Después de la mejoría de los síntomas a un Grado  $\leq 1$  (leve), la perfusión de SARCLISA se puede reanudar a la mitad de la velocidad de perfusión inicial bajo una estrecha vigilancia y medidas de soporte, según sea necesario. Si los síntomas no se repiten después de 30 minutos, la velocidad de perfusión se puede aumentar a la velocidad inicial y después aumentar gradualmente, como se muestra en la Tabla 2.
- Si los síntomas no se resuelven rápidamente o no mejoran a Grado  $\leq 1$  después de la interrupción de la perfusión de SARCLISA, persisten o empeoran a pesar del uso de los

medicamentos apropiados, o requieren hospitalización o ponen en peligro la vida, el tratamiento con SARCLISA se debe discontinuar permanentemente y se debe administrar terapia de soporte adicional, según sea necesario.

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

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Trazabilidad Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones a la perfusión Se han observado reacciones a la perfusión, principalmente leves o moderadas, en el 38,2% de los pacientes tratados con SARCLISA en ICARIA-MM, y en el 45,8% de los pacientes tratados con Isa-Kd en IKEMA (ver sección 4.8). En ICARIA-MM, todas las reacciones a la perfusión comenzaron durante la primera perfusión de SARCLISA y se resolvieron el mismo día en el 98% de las perfusiones. Los síntomas más comunes de una reacción a la perfusión incluyeron disnea, tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión, disnea y broncoespasmo. En IKEMA, las reacciones a la perfusión se produjeron el día de la perfusión en el 99,2% de los episodios. En los pacientes tratados con Isa-Kd, el 94,4% de los que experimentaron una reacción infusional la experimentaron durante el primer ciclo de tratamiento. Todas las reacciones a la perfusión se resolvieron. Los síntomas más comunes de una reacción a la perfusión incluyeron tos, disnea, congestión nasal, vómitos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión y disnea (ver sección 4.8). Sin embargo, también se han observado reacciones graves a la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas graves, después de la administración de SARCLISA. Se debe medicar previamente a los pacientes con paracetamol, difenhidramina o equivalente para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la perfusión, antes de la perfusión con SARCLISA; dexametasona se debe utilizar tanto como premedicación como tratamiento frente el mieloma (ver sección 4.2). Los signos vitales se deben monitorizar frecuentemente durante toda la perfusión de SARCLISA. Cuando sea necesario, interrumpa la perfusión de SARCLISA e instaure el tratamiento médico y de soporte adecuado (ver sección 4.2). En caso de que los síntomas no mejoren a grado  $\leq 1$  después de la interrupción de la perfusión de SARCLISA, persistan o empeoren a pesar del uso de los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o pongan en peligro la vida, interrumpa de forma permanente el tratamiento con SARCLISA e instaure un manejo adecuado.

Neutropenia En los pacientes tratados con Isa-Pd, la neutropenia se produjo como una anomalía de laboratorio en el 96,1% de los pacientes y como una reacción adversa<sup>(1)</sup> en el 46,7% de los pacientes, con neutropenia de Grado 3-4 notificada como una anomalía de laboratorio en el 84,9% de los pacientes y como reacción adversa en el 45,4% de los pacientes. Se han observado complicaciones neutropénicas en el 30,3% de los pacientes, incluido el 11,8% de neutropenia febril y el 25,0% de infecciones neutropénicas. En los pacientes tratados con Isa-Kd, la neutropenia se produjo como una anomalía de laboratorio en el 54,8% de los pacientes y como una reacción adversa<sup>(1)</sup> en el 4,5% de los pacientes, con neutropenia de Grado 3-4 notificada como una anomalía de laboratorio en el 19,2% de los pacientes (con 17,5% de grado 3 y 1,7% de grado 4) y como reacción adversa en el 4,0% de los pacientes. Se han observado complicaciones neutropénicas en el 2,8% de los pacientes, incluido el 1,1% de neutropenia febril y el 1,7% de infecciones neutropénicas (ver sección 4.8). Los recuentos completos de células sanguíneas se deben controlar periódicamente durante el tratamiento. Los pacientes con neutropenia se deben monitorizar para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de dosis de SARCLISA. Se debe considerar retrasar la dosis de SARCLISA y el uso de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, G-CSF) para mitigar el riesgo de neutropenia (ver sección 4.2).<sup>(1)</sup> Los valores de laboratorio hematológicos se registraron como reacciones adversas solo si dieron lugar a la interrupción del tratamiento y/o la modificación de la dosis y/o cumplieron criterios de gravedad.

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

Segundas neoplasias malignas primarias En ICARIA-MM, se notificaron segundas neoplasias malignas primarias (SNMPs) en 6 pacientes (3,9%) tratados con Isa-Pd y en 1 paciente (0,7%) tratado con Pd, e incluyeron cáncer de piel en 4 pacientes tratados con Isa-Pd y en 1 paciente tratado con Pd (ver sección 4.8). Los pacientes continuaron el tratamiento después de la resección del cáncer de piel. En IKEMA, se notificaron SNMPs en 13 pacientes (7,3%) tratados con Isa-Kd y en 6 pacientes (4,9%) tratados con Kd. Las SNMPs eran cánceres de piel en 9

pacientes (5,1%) tratados con Isa-Kd y en 3 pacientes (2,5%) tratados con Kd, y eran tumores sólidos distintos del cáncer de piel en 5 pacientes (2,8%) tratados con Isa-Kd y en 4 pacientes (3,3%) tratados con Kd. Un paciente (0,6%) en el grupo Isa-Kd y un paciente (0,8%) en el grupo Kd tenían cáncer de piel y tumores sólidos distintos del cáncer de piel (ver sección 4.8). Los pacientes con cáncer de piel continuaron el tratamiento después de la resección del cáncer de piel. Se diagnosticaron tumores sólidos distintos del cáncer de piel en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento en 3 pacientes (1,7%) tratados con Isa-Kd y en 2 pacientes (1,6%) tratados con Kd. La incidencia global de SNMPs en todos los pacientes expuestos a SARCLISA es del 3,6%. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento según las directrices IMWG para el desarrollo de SNMPs e iniciar el tratamiento según lo indicado.

**Interferencia con las pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)** Isatuximab se une a la proteína CD38 en los eritrocitos (RBCs) y puede causar un resultado falso positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). Para evitar posibles problemas con la transfusión de eritrocitos, los pacientes que reciben tratamiento con SARCLISA se deben hacer un análisis de sangre y pruebas de detección antes de la primera perfusión. Se puede considerar fenotipar antes de empezar el tratamiento con SARCLISA de acuerdo con la práctica local. Si el tratamiento con SARCLISA ya ha comenzado, se debe informar al banco de sangre. Se debe monitorizar a los pacientes para determinar el riesgo teórico de hemólisis. Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar RBCs compatibles ABO/Rh sin la realización de pruebas cruzadas de acuerdo con las prácticas locales del Servicio de Transfusiones (ver sección 4.5). Actualmente no hay información disponible sobre cuánto tiempo puede persistir la interferencia con la prueba de Coombs indirecta después de la última perfusión de SARCLISA. Según la semivida del isatuximab, se anticipa que la prueba de Coombs indirecta positiva mediada por isatuximab puede persistir durante aproximadamente 6 meses después de la última perfusión.

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

**Pacientes de edad avanzada** Los datos son limitados en la población de edad avanzada  $\geq 85$  años (ver sección 4.2).

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Isatuximab no tiene impacto en la farmacocinética de pomalidomida o carfilzomib, o viceversa.

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

**Interferencia con la electroforesis de proteínas séricas y pruebas de inmunofijación** Isatuximab se puede detectar mediante ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPE) e inmunofijación (IFE) utilizados para el monitoreo de proteína M, y podría interferir con la clasificación precisa de la respuesta según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) (ver sección 4.4).

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción** Las mujeres en edad fértil tratadas con isatuximab deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y

durante al menos 5 meses después de la interrupción del tratamiento. Embarazo No hay datos disponibles sobre el uso de isatuximab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con isatuximab en animales. Se sabe que los anticuerpos monoclonales IgG1 atraviesan la placenta después del primer trimestre del embarazo. No se recomienda el uso de isatuximab en mujeres embarazadas. Lactancia Se desconoce si isatuximab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, disminuyendo a bajas concentraciones poco después. Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período justo después del nacimiento. Para este período específico, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con isatuximab tras considerar el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. Posteriormente, isatuximab se podrá usar durante la lactancia si fuera clínicamente necesario. Fertilidad No hay datos disponibles en humanos y animales para determinar los posibles efectos de isatuximab sobre la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección 5.3). Para otros medicamentos que se administren con isatuximab, consulte la respectiva ficha técnica actual.

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

**4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad En ICARIA-MM, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) son neutropenia (46,7%), reacciones a la perfusión (38,2%), neumonía (30,9%), infección del tracto respiratorio superior (28,3%), diarrea (25,7%) y bronquitis (23,7%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 61,8% de los pacientes que recibieron Isa-Pd. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neumonía (25,7%) y neutropenia febril (6,6%). Se notificó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 7,2% de los pacientes tratados con Isa-Pd. Se notificaron reacciones adversas con desenlace fatal durante el tratamiento en el 7,9% de los pacientes tratados con Isa-Pd (las que ocurrieron en más del 1% de los pacientes fueron neumonía en el 1,3% de los pacientes y otras infecciones en el 2,0% de los pacientes). En IKEMA, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) son reacciones a la perfusión (45,8%), hipertensión (36,7%), diarrea (36,2%), infección del tracto respiratorio superior (36,2%), neumonía (28,8%), fatiga (28,2%), disnea (27,7%), insomnio (23,7%), bronquitis (22,6%) y dolor de espalda (22,0%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 59,3% de los pacientes que recibieron Isa-Kd. La reacción adversa grave más frecuente es la neumonía (21,5%). Se notificó la suspensión permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 8,5% de los pacientes tratados con Isa-Kd. Se notificaron reacciones adversas con un desenlace fatal durante el tratamiento en el 3,4% de los pacientes tratados con Isa-Kd (las que ocurrieron en más del 1% de los pacientes fueron neumonía e insuficiencia cardíaca, ambas ocurridas en el 1,1% de los pacientes).

Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas se describen utilizando los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), los términos COSTART y los términos MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); “frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)”. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas se notificaron en los 152 pacientes que recibieron Isa-Pd con una duración media de exposición de 41 semanas en el estudio ICARIA-MM (ver sección 5.1). **Tabla 3ª: Reacciones adversas notificadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM)**

Clasificación por órganos y sistemas, término preferente	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%) (N=152)	
			Cualquier grado	Grado $\geq 3$
Infecciones e infestaciones	Neumonía <sup>b c</sup>	Muy frecuentes	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuentes	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronquitis*	Muy frecuentes	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zóster	Frecuentes	7 (4,6)	1 (0,7)

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	Carcinoma de piel de células escamosas	Frecuentes	4 (2,6)	2 (1,3)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia <sup>d</sup>	Muy frecuentes	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia febril	Muy frecuentes	18 (11,8)	18 (11,8)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacción anafiláctica <sup>e</sup>	Poco frecuente	5 (0,3%)	5 (0,3%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito*	Frecuentes	15 (9,9)	2 (1,3)
<b>Trastornos cardiacos</b>	Fibrilación auricular	Frecuentes	7 (4,6)	3 (2,0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea*	Muy frecuentes	23 (15,1)	6 (3,9)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea*	Muy frecuentes	39 (25,7)	3 (2,0)
	Náuseas*	Muy frecuentes	23 (15,1)	0
	Vómitos*	Muy frecuentes	18 (11,8)	2 (1,3)
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución de peso*	Frecuentes	10 (6,6)	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Reacción a la perfusión <sup>e</sup>	Muy frecuentes	58 (38,2)	4 (2,6)

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

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

<sup>c</sup> Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

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

<sup>e</sup> Basado en ensayos clínicos de mieloma múltiple.

\* Ningún grado 4

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

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

<b>Clasificación por órganos y sistemas, término preferente</b>	<b>Reacción Adversa</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Incidencia (%) (N=177)</b>	
			<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>
<b>Infecciones e</b>	Neumonía <sup>b c</sup>	Muy frecuentes	28,8%	20,9

<b>infestaciones</b>	Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuentes	36,2%	3,4%
	Bronquitis*	Muy frecuentes	22,6%	2,3%
	Herpes zóster	Frecuentes	2,3 %	0,6%
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertension*	Muy frecuentes	36,7%	20,3%
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	Cáncer de piel*	Frecuentes	5,1%	0,6%
	Tumores sólidos distintos que los cánceres de piel	Frecuentes	3,4 %	1,7%
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia <sup>d</sup>	Frecuentes	4,5%	4,0%
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacción anafiláctica <sup>e</sup>	Poco frecuentes	5 (0.3%)	5 (0.3%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Disnea*	Muy frecuentes	27,7%	5,1%
	Tos*	Muy frecuentes	19,8%	0%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea*	Muy frecuentes	36,2%	2,8%
	Vómitos*	Muy frecuentes	15,3%	1,1%
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga*	Muy frecuentes	28,2%	3,4%
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Reacciones a la perfusión <sup>c*</sup>	Muy frecuentes	45,8%	0,6%

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

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

<sup>c</sup> Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

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

<sup>e</sup> Basado en ensayos clínicos de mieloma múltiple.

\* No grado 4 o 5.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

debido a reacciones a la perfusión fue del 28,9%. La mediana de tiempo hasta la interrupción de la perfusión fue de 55 minutos. Se notificaron interrupciones del tratamiento debido a reacción a la perfusión en el 2,6% de los pacientes en el grupo de Isa-Pd. En IKEMA, se notificaron reacciones a la perfusión en 81 pacientes (45,8%) tratados con Isa-Kd. Se notificaron reacciones a la perfusión de grado 1 en el 13,6%, de grado 2 en el 31,6% y de grado 3 en el 0,6% de los pacientes tratados con Isa-Kd. Todas las reacciones a la perfusión fueron reversibles y se resolvieron el mismo día en el 73,8% de los episodios en los pacientes con Isa-Kd y en más de 2 días en el 2,5% de los episodios en los pacientes con Isa-Kd. Los signos y síntomas de las reacciones a la perfusión de grado 3 incluyeron disnea e hipertensión. La incidencia de pacientes con interrupciones de la perfusión de isatuximab debido a reacciones a la perfusión fue del 29,9%. La mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción de la perfusión de isatuximab fue de 63 minutos. Isatuximab se interrumpió en el 0,6% de los pacientes debido a reacciones a la perfusión (ver secciones 4.2 y 4.4). **Infecciones** En ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de Grado 3 o superior fue del 42,8%. La infección grave más comúnmente notificada fue neumonía. Se notificó como Grado 3 en el 21,7% de los pacientes en el grupo Isa-Pd y en el 16,1% en el grupo Pd, y de Grado 4 en el 3,3% de los pacientes en el grupo Isa-Pd en comparación con el 2,7% en el grupo Pd. Las interrupciones del tratamiento debido a infección se notificaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo Isa-Pd en comparación con el 5,4% en el grupo Pd. Se notificaron infecciones mortales en el 3,3% de los pacientes en el grupo Isa-Pd y en el 4,0% en el grupo Pd. En IKEMA, la incidencia de infecciones de grado 3 o superior fue del 38,4%. La neumonía fue la infección grave notificada con mayor frecuencia de Grado 3 en el 15,8% de los pacientes del grupo Isa-Kd en comparación con el 10,7% en el grupo Kd, y de Grado 4 en el 3,4% de los pacientes del grupo Isa-Kd en comparación con el 2,5% en el grupo Kd. El tratamiento se interrumpió debido a la infección en el 2,8% de los pacientes del grupo Isa-Kd en comparación con el 4,9% en el grupo Kd. Se notificaron infecciones fatales en el 2,3% de los pacientes del grupo Isa-Kd y en el 0,8% del grupo Kd (ver sección 4.4). En ensayos clínicos de mieloma múltiple en recaída y refractario, se notificó herpes zóster en el 2,0 % de los pacientes. En ICARIA-MM, la incidencia de herpes zóster fue del 4,6% en el grupo Isa-Pd frente al 0,7% en el grupo Pd, y en IKEMA la incidencia fue del 2,3% en el grupo Isa-Kd frente al 1,6% en el grupo Kd. **Insuficiencia cardíaca** En IKEMA, se notificó insuficiencia cardíaca (incluida insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar) en el 7,3% de los pacientes del grupo Isa-Kd (4,0% de grado  $\geq 3$ ) y en el 6,6% de los pacientes en el grupo Kd (4,1% de Grado  $\geq 3$ ). Se observó insuficiencia cardíaca grave en el 4,0% de los pacientes del grupo Isa-Kd y en el 3,3% de los pacientes del grupo Kd. En el 1,1% de los pacientes del grupo Isa-Kd se notificó insuficiencia cardíaca con desenlace fatal durante el tratamiento y no se notificó en el grupo Kd (ver la información de prescripción actual de carfilzomib). **Valores hematológicos de laboratorio**

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

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

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

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



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

El denominador utilizado para el cálculo del porcentaje es el número de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado. **Immunogenicidad** En 9 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con isatuximab como agente único y terapias combinadas que incluyen ICARIA-MM e IKEMA (N = 1018), la incidencia de anticuerpos emergentes antimedicamento (ADAs) fue del 1,9%. No se observó ningún efecto de ADA en la farmacocinética, seguridad o eficacia de isatuximab. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>. **4.9 Sobredosis** **Signos y síntomas** No se ha experimentado sobredosis de isatuximab en estudios clínicos. En estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 20 mg/kg de isatuximab por vía intravenosa. **Tratamiento** No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de SARCLISA. En caso de sobredosis, se debe vigilar la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en los pacientes y se deben instaurar de inmediato las medidas apropiadas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Sacarosa, Clorhidrato de histidina monohidrato, Histidina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades** Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez** **Vial sin abrir** 3 años **Tras la dilución** Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión de SARCLISA durante 48 horas a 2°C - 8°C, seguido de 8 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (15°C - 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar, normalmente, las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. No se requiere protección frente la luz para el almacenamiento en la bolsa de perfusión. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** 5 ml de concentrado que contiene 100 mg de isatuximab en un vial de vidrio transparente incoloro tipo I de 6 ml cerrado con un tapón de bromobutilo recubierto con ETFE (copolímero de etileno y tetrafluoroetileno). Los viales están precintados con un sello de aluminio con un botón gris abatible. El volumen de llenado se ha establecido para garantizar la retirada de 5 ml (es decir, 5,4 ml). Tamaño del envase de uno o tres viales. 25 ml de concentrado que contiene 500 mg de isatuximab en un vial de vidrio transparente incoloro tipo I de 30 ml cerrado con un tapón de bromobutilo recubierto con ETFE (copolímero de etileno y tetrafluoroetileno). Los viales están precintados con un sello de aluminio con un botón azul abatible. El volumen de llenado se ha establecido para garantizar la retirada de 25 ml (es decir, 26 ml). Tamaño de envase de un vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** **Preparación para la administración intravenosa** La preparación de la solución de perfusión se debe hacer en condiciones asépticas.

- La dosis (mg) de concentrado de SARCLISA se debe calcular en función del peso del paciente (medido antes de cada ciclo para ajustar la dosis administrada en consecuencia, ver sección 4.2). Puede ser necesario más de un vial para obtener la dosis requerida para el paciente.
- Los viales de concentrado de SARCLISA se deben inspeccionar visualmente antes de la dilución para descartar la presencia de partículas y decoloración.
- No agite los viales.

- Se debe retirar el volumen de diluyente que equivale al volumen requerido de concentrado de SARCLISA de una bolsa de diluyente que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%.
- Extraer el volumen adecuado de concentrado de SARCLISA del vial de SARCLISA y diluirlo en la bolsa de perfusión que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%.
- La bolsa de perfusión debe estar hecha de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC) con di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) o acetato de etilvinilo (EVA).
- Invertir suavemente la bolsa para homogeneizar la solución diluida. No agitar.

#### Administración

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

Eliminación de residuos La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** sanofi-aventis groupe, 54 rue La Boétie, 75008, Paris, Francia **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/20/1435/001, EU/1/20/1435/002, EU/1/20/1435/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 30 mayo 2020 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Junio 2022 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos

<http://www.ema.europa.eu>

#### **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 5 ml (CN: 728802.2). PVP notificado: 894,02 €. PVP IVA notificado: 929,78 €. SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 25 ml (CN: 728803.9). PVP notificado: 4.246,47 €. PVP IVA notificado: 4.416,33 €. Financiado por SNS. En el caso de la indicación en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo, tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida. En el resto de pacientes no tratados previamente con bortezomib y no refractarios a lenalidomida se restringe el uso de la combinación a pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

*Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



**CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**