

SARCLISA
(isatuximabe)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Solução para diluição para infusão
20 mg/mL

SARCLISA[®]
isatuximabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão 100 mg/5 mL: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL

Solução para diluição para infusão 500 mg/25 mL: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 25 mL

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução para diluição para infusão contém 20 mg de isatuximabe.

Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, polissorbato 80 e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

SARCLISA é indicado:

- Em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado e refratário que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e demonstraram progressão da doença na última terapia.
- Em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam pelo menos uma terapia anterior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ICARIA-MM (EFC14335)

A eficácia e segurança de SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona foram avaliadas no ICARIA-MM (EFC14335), um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, aberto, de dois braços, fase III, em pacientes com recidiva e mieloma múltiplo refratário. Os pacientes haviam recebido pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, com progressão da doença em ou dentro de 60 dias após o final da terapia anterior. Pacientes com doença refratária primária foram excluídos.

Um total de 307 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd, 154 pacientes) ou pomalidomida e dexametasona (Pd, 153 pacientes). O tratamento foi administrado em ambos os grupos em ciclos de 28 dias até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. SARCLISA 10 mg/kg foi administrado como uma infusão IV semanal no primeiro ciclo e depois a cada duas semanas. Pomalidomida 4 mg foi tomada por via oral uma vez ao dia, do dia 1 ao dia 21 de cada ciclo de 28 dias. Dexametasona (via oral/IV) 40 mg (20 mg para pacientes com idade \geq 75 anos) foi administrada nos dias 1, 8, 15 e 22 para cada ciclo de 28 dias.

No geral, as características demográficas e da doença no início do estudo foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana dos pacientes foi de 67 anos (variação de 36 a 86), 19,9% dos pacientes tinham idade \geq 75 anos, 10,4% dos pacientes entraram no estudo com histórico de DPOC ou asma. A proporção de pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina $<$ 60 mL/min / 1,73 m²) foi de 38,7% no grupo Isa-Pd “versus” 33,8% no grupo Pd. O estágio do International Staging System (ISS) no diagnóstico inicial foi de I em 25,1%, II em 31,6% e III em 28,0% dos pacientes. No geral, 19,5% dos pacientes apresentaram anormalidades cromossômicas de alto risco na entrada do estudo; del (17p), t (4; 14) e t (14; 16) estavam presentes em 12,1%, 8,5% e 1,6% dos pacientes, respectivamente.

O número mediano de linhas de terapia anteriores foi de 3 (intervalo 2-11). Todos os pacientes receberam um inibidor prévio do proteassoma, todos os pacientes receberam anteriormente lenalidomida e 56,4% dos pacientes receberam transplante prévio de células-tronco. A maioria dos pacientes eram refratários à lenalidomida, (92,5 %) a um inibidor de proteassoma (75,9%) e a ambos um imunomodulador e um inibidor de proteassoma (72,6%).

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

A sobrevida livre de progressão (PFS) foi o desfecho primário de eficácia do ICARIA-MM. PFS foi significativamente prolongado no grupo Isa-Pd em comparação com o grupo Pd. A PFS mediana foi de 11,53 meses (IC 95%: 8,936-13,897) no grupo Isa-Pd “versus” 6,47 meses (IC 95%: 4,468-8,279) no grupo Pd (razão de risco [RR] = 0,596; IC 95%: 0,436-0,814, p = 0,0010), representando uma redução de 40,4% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com resultados de Isa-Pd. Os resultados de PFS foram avaliados por um Comitê de Resposta Independente com base em dados de

laboratório central para a proteína M e análise de imagens radiológica central usando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG).

Os resultados de eficácia são apresentados na tabela 1 e as curvas de Kaplan-Meier para PFS e SG são fornecidas nas Figuras 1 e 2:

Tabela 1 - Eficácia do SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona “versus” pomalidomida e dexametasona no tratamento de mieloma múltiplo (análise de intenção de tratamento).

| Desfecho | SARCLISA + pomalidomida + dexametasona N =154 | Pomalidomida + dexametasona N = 153 |
|--|--|--|
| Sobrevida livre de progressão^{a,b} Mediana em meses [IC 95%] | 11,53 [8,936–13,897] | 6,47 [4,468–8,279] |
| Razão de risco ^c [IC 95%] | 0,596 [0,436-0,814] | |
| Valor de p (teste log-rank estratificado) ^c | 0,0010 | |
| Taxa de resposta geral^d Participantes (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [IC 95%] ^e | 93 (60,4) [0,5220-0,6817] | 54 (35,3) [0,2775-0,4342] |
| Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^c | <0,0001 | |
| Resposta completa rigorosa (sCR) + Resposta completa (CR) n (%) | 7 (4,5) | 3 (2,0) |
| Resposta Parcial Muito Boa (VGPR) n (%) | 42 (27,3) | 10 (6,5) |
| Resposta Parcial (PR) n (%) | 44 (28,6) | 41 (26,8) |
| VGPR ou melhor n (%) [IC 95%] ^e | 49 (31,8) [0,2455-0,3980] | 13 (8,5) [0,0460-0,1409] |
| Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^c | <0,0001 | |
| Duração da Resposta^f *(PR ou melhor) Mediana em meses [IC 95%] ^g | 13,27 [10,612-NA] | 11,07 [8,542-NA] |
| Razão de risco ^c [IC 95%] | 0,828 [0,464-1,474] | |

^aOs resultados do PFS foram avaliados por um Comitê de Resposta Independente com base nos dados do laboratório central para a proteína M e revisão de imagem radiológica central usando o critério do International Myeloma Working Group (IMWG).

^bPacientes sem doença progressiva ou morte antes do corte de análise ou da data de início de outro tratamento de anti-mieloma foram vetadas na data da última avaliação válida da doença não mostrando progressão da doença realizada antes do início de um tratamento anti-mieloma adicional (se houver) ou a data limite de análise, o que vier primeiro.

^cEstratificado por idade (<75 anos “versus” >75 anos) e número de linhas de terapia anteriores (2 ou 3 “versus” >3) de acordo com a TRI.

^dsCR+CR+VGPR+PR foram avaliados pelo IRC (International Response Criteria) usando os critérios de resposta do IMWG (International Myeloma Working Group).

^eEstimado pelo método Clopper-Pearson.

^fCom base em respondedores na população ITT. Kaplan-Meier estima a duração da resposta.

^gO IC para as estimativas de Kaplan-Meier é calculado com a transformação log-log da função de sobrevivência e métodos de Brookmeyer e Crowley.

*Data limite de 11 de outubro de 2018. Tempo mediano de acompanhamento = 11,60 meses. RR <1 favorece o braço Isa-Pd.

NA: não alcançado.

Em pacientes com citogenética de alto risco (avaliação laboratorial central), a PFS mediana foi de 7,49 (IC 95%: 2,628 a NC) no grupo Isa-Pd e 3,745 (IC 95%: 2,793 a 7,885) no grupo Pd (RR = 0,655; IC 95%: 0,334 a 1,283). Melhorias da PFS no grupo Isa-Pd também foram observadas em pacientes >75 anos (RR = 0,479; IC 95%: 0,242 a 0,946), com ISS estágio III na entrada do estudo (RR = 0,635; IC 95% 0,363 a 1,110), com depuração basal de creatinina <60 ml/min / 1,73 m² (RR = 0,502; IC 95%: 0,297 a 0,847), com > 3 linhas de terapia anteriores (RR = 0,590; IC 95%: 0,356 a 0,977), em pacientes refratários à terapia anterior com lenalidomida (RR = 0,593; IC 95%: 0,431 a 0,816) ou inibidor de proteassoma (RR = 0,578; IC95 %: 0,405 a 0,824) e naqueles refratários à lenalidomida no final linha anterior à entrada do estudo (RR = 0,601; IC 95%: 0,436 a 0,828).

Dados suficientes não estão disponíveis para concluir sobre a eficácia do regime de isatuximabe em pacientes tratados previamente com daratumumabe (1 paciente no braço do isatuximabe e nenhum paciente no braço comparador).

O tempo mediano para a primeira resposta nos respondedores foi de 35 dias no grupo Isa-Pd “versus” 58 dias no grupo Pd. Em um tempo mediano de acompanhamento de 52,44 meses, a sobrevida global mediana final foi de 24,57 meses no grupo Isa-Pd e 17,71 meses no grupo Pd (RR = 0,776; IC de 95%: 0,594 a 1,015). O tempo mediano até o próximo tratamento anti mieloma foi de 15,51 meses no grupo Isa-Pd e 8,87 meses no grupo Pd (RR = 0,548; IC de 95%: 0,417 a 0,718).

Figura 1 – Curva de PFS Kaplan-Meier – população ITT (População com intenção de tratar) – ICARIA-MM (AVALIAÇÃO PELO IRC)

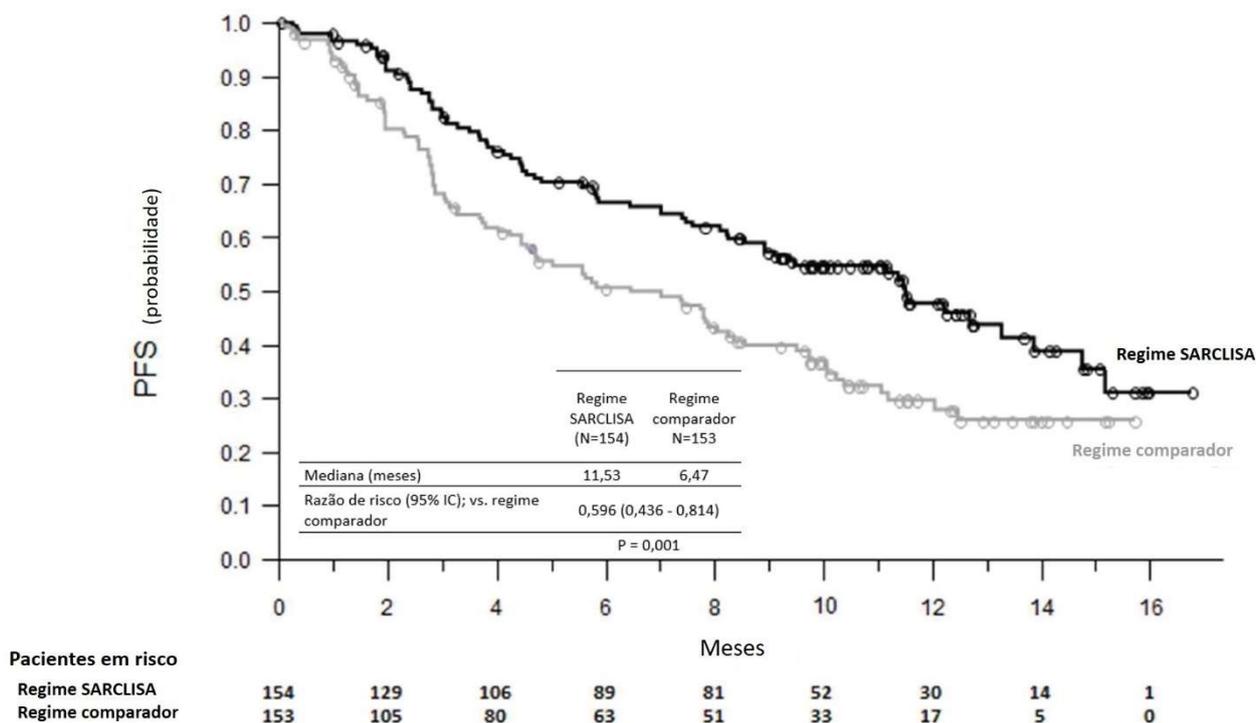
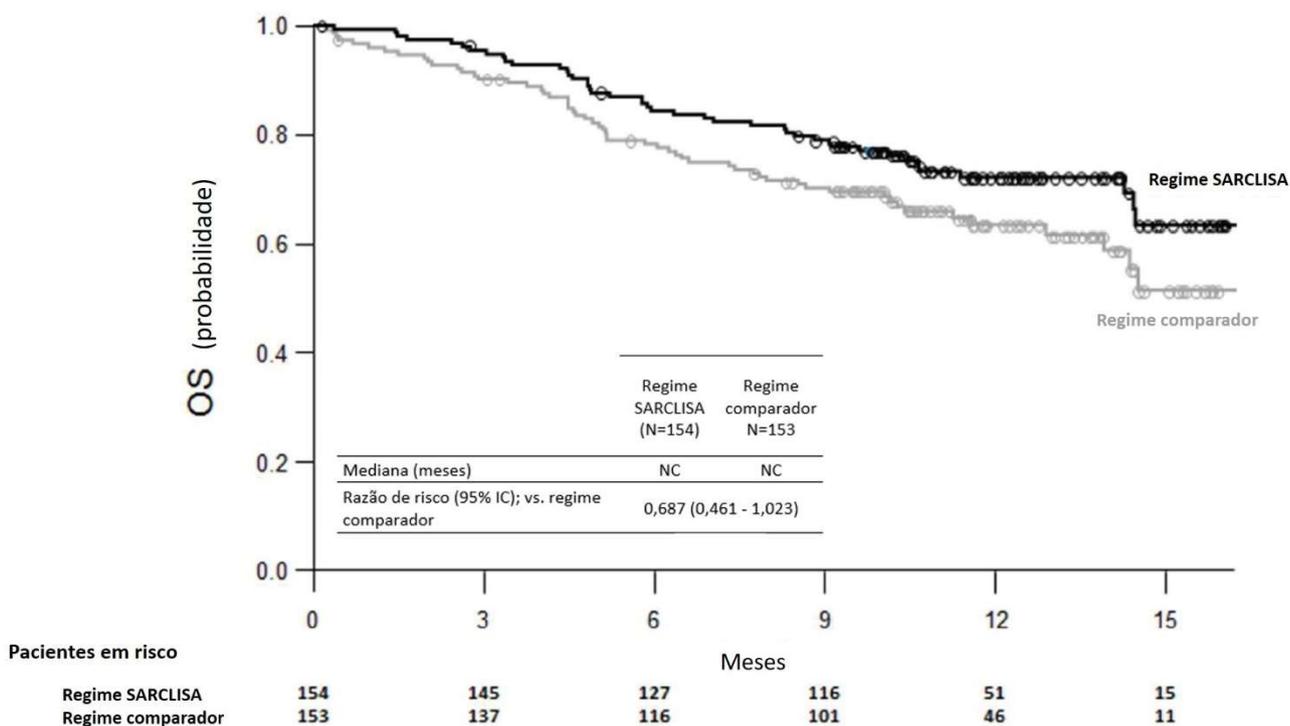


Figura 2 – Curva de OS Kaplan-Meier – população ITT – ICARIA-MM



Data de corte = 11 de Outubro de 2018

No estudo ICARIA-MM (EFC14335), um volume baseado em peso foi usado para a infusão de isatuximabe. O método de infusão de volume fixo, conforme descrito na seção 8. Posologia e modo de usar, foi avaliado no estudo TCD14079 Parte B e as simulações farmacocinéticas confirmaram diferenças mínimas entre a farmacocinética após a injeção, aplicando um volume baseado no peso do paciente e um volume fixo de 250 mL (ver seção 3. Características Farmacológicas). No estudo TCD14079 parte B, não houve novos sinais de segurança ou diferenças na eficácia em comparação com o estudo ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

A eficácia e segurança de SARCLISA em combinação com carfilzomibe e dexametasona foram avaliadas no IKEMA (EFC15246), um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, aberto, de dois braços, de fase III, em pacientes com recidiva e/ou mieloma múltiplo refratário. Os pacientes haviam recebido de uma a três terapias anteriores.

Um total de 302 pacientes foram randomizados na proporção de 3:2 para receber SARCLISA em combinação com carfilzomibe e dexametasona (Isa-Kd, 179 pacientes) ou carfilzomibe e dexametasona (Kd, 123 pacientes). O tratamento foi administrado em ambos os grupos em ciclos de 28 dias até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. SARCLISA 10 mg/kg foi administrado como uma infusão IV semanal no primeiro ciclo e depois a cada duas semanas. Carfilzomibe foi administrado como uma infusão IV na dose de 20 mg/m² nos dias 1 e 2; 56 mg/m² nos dias 8, 9, 15 e 16 do primeiro ciclo; e na dose de 56 mg/m² nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 para os ciclos subsequentes de 28 dias. Dexametasona (IV nos dias de infusões de isatuximabe e/ou carfilzomibe, e via oral nos outros dias) 20 mg foram administrados 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 no início do estudo foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana dos pacientes foi de 64 anos (variação de 33 a 90), 8,9% dos pacientes tinham idade ≥75 anos. A proporção de pacientes com insuficiência renal (eTFG <60 mL/min/1,73m²) foi de 24,0% no grupo Isa-Kd versus 14,6% no grupo Kd. O estágio do International Staging System (ISS) no início do estudo foi I em 53,0%, II em 31,1% e III em 15,2% dos pacientes. No geral, 24,2% dos pacientes tinham cromossomos de alto risco de anormalidades no início do estudo; del (17p), t (4; 14), t (14; 16) estavam presentes em 11,3%, 13,9% e 2,0% dos pacientes, respectivamente. Além disso, o ganho (1q21) estava presente em 42,1% dos pacientes.

O número mediano de linhas de terapia anteriores foi dois (intervalo de 1 a 4) com 44,4% dos pacientes que receberam uma linha de terapia anterior. No geral, 89,7% dos pacientes receberam inibidores de proteassoma prévio, 78,1% receberam imunomoduladores anterior (incluindo 43,4% que receberam lenalidomida anterior) e 61,3% receberam transplante prévio de células-tronco. No geral, 33,1% dos pacientes eram refratários aos inibidores de proteassoma anteriores, 45,0% eram

refratários a imunomoduladores anteriores (incluindo 32,8% refratários à lenalidomida), e 20,5% eram refratários a um inibidor de proteassoma e a um imunomodulador.

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

A sobrevida livre de progressão (PFS) foi o desfecho primário de eficácia do IKEMA. Com um tempo médio de acompanhamento de 20,73 meses, a análise primária da PFS mostrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS representada por uma redução de 46,9% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com Isa-Kd em comparação com pacientes tratados com Kd.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2 e as curvas de Kaplan-Meier para PFS são fornecidos na Figura 3:

Tabela 2 - Eficácia de SARCLISA em combinação com carfilzomibe e dexametasona “versus” carfilzomibe e dexametasona no tratamento de mieloma múltiplo (análise por intenção de tratamento).

| Desfecho | SARCLISA + carfilzomibe + dexametasona N = 179 | carfilzomibe + dexametasona N = 123 |
|---|---|--|
| Sobrevida livre de progressão^a Mediana em meses [IC 95%] | NA [NA-NA] | 19,15 [15,77-NA] |
| Razão de risco ^b [IC 99%] | 0,531 [0,318-0,889] | |
| Valor de p (teste log-rank estratificado) ^b | 0,0013 | |
| Taxa de resposta geral^c Participantes (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [IC 95%] ^d | 86,6% [0,8071-0,9122] | 82,9% [0,7509-0,8911] |
| Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^b | 0,3859 | |
| Resposta completa (CR) n (%) | 39,7% | 27,6% |
| Resposta Parcial Muito Boa (VGPR) n (%) | 33,0% | 28,5% |
| Resposta Parcial (PR) n (%) | 14,0% | 26,8% |
| VGPR ou melhor n (%) [IC 95%] ^d | 72,6% [0,6547-0,7901] | 56,1% [0,4687-0,6503] |
| Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^{b,c} | 0,0021 | |
| CR ^f [IC 95%] ^d | 39,7% [0,3244-0,4723] | 27,6% [0,1996-0,3643] |
| Taxa negativa de doença residual mínima ^g (%) [IC 95%] ^d | 29,6% [0,2303-0,3688] | 13,0% [0,0762-0,2026] |
| Valor de p (Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) ^{b,c} | 0,0008 | |
| Duração da Resposta^h *(PR ou melhor) Mediana em meses [IC 95%] ⁱ | NA [NA-NA] | NA [14,752-NA] |
| Razão de risco ^b [IC 95%] | 0,425 [0,269-0,672] | |

^aOs resultados do PFS foram avaliados por um Comitê de Resposta Independente com base nos dados do laboratório central para Mprotein e revisão de imagem radiológica central usando o critério do International Myeloma Working Group (IMWG).
^bEstratificado em número de linhas de terapia anteriores (1 versus > 1) e R-ISS (I ou II versus III versus não classificado) de acordo com IRT.

^cSR+CR+VGPR+PR foram avaliados pelo IRC (International Response Criteria) usando os critérios de resposta do IMWG (International Myeloma Working Group).

^dEstimado pelo método Clopper-Pearson.

^eValor-p nominal

^fCR a ser testada com análise final.

^gCom base em um nível de sensibilidade de 10^{-5} por Next-Generation Sequencing (NGS) na população ITT.

^hCom base em respondedores na população ITT. Kaplan-Meier estima a duração da resposta.

ⁱO IC para as estimativas de Kaplan-Meier é calculado com a transformação log-log da função de sobrevivência e métodos de Brookmeyer e Crowley.

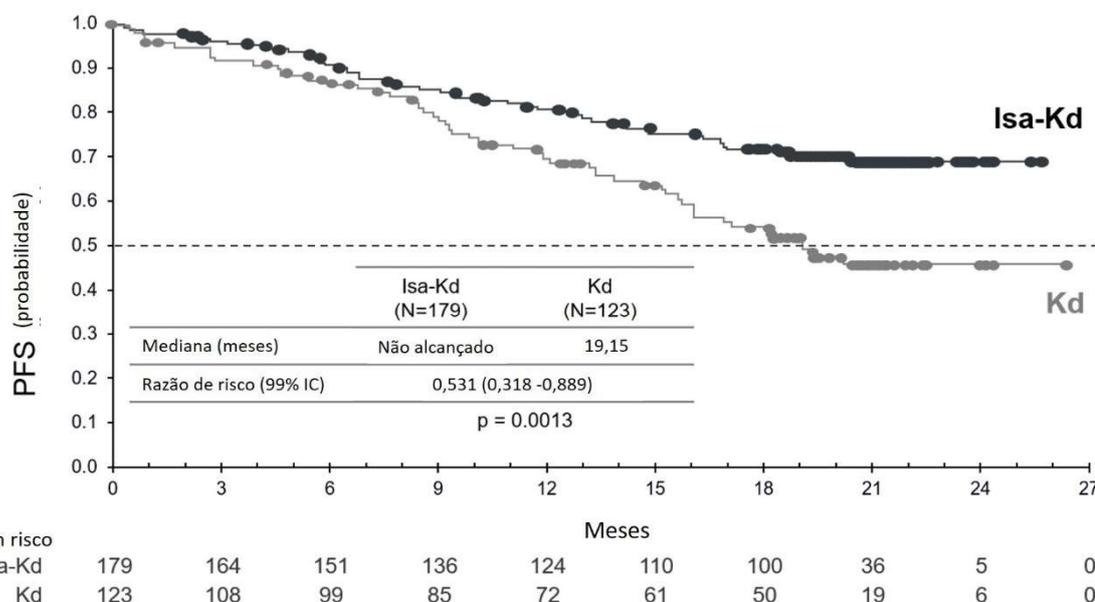
*Data limite de 7 de fevereiro de 2020. Tempo mediano de acompanhamento = 20,73 meses. RR <1 favorece o braço Isa-Kd.

NA: não alcançado.

Melhoria no PFS no grupo Isa-Kd foram observadas em pacientes com alto risco citogenético (avaliação do laboratório central, RR = 0,724; IC de 95%: 0,361 a 1,451), com ganho (1q21) de anormalidade cromossômica (RR = 0,569; IC 95%: 0,330 a 0,981), ≥ 65 anos (RR = 0,429; IC 95%: 0,248 a 0,742), com eTFG basal (MDRD) <60 mL min/1,73 m² (RR = 0,273; IC 95%: 0,113 a 0,660), com > 1 linha anterior de terapia (RR = 0,479; IC 95%: 0,294 a 0,778), com ISS estágio III no início do estudo (RR = 0,650; IC 95%: 0,295 a 1,434), e em pacientes refratários à terapia anterior com lenalidomida (RR = 0,598; IC de 95%: 0,339 a 1,055).

O tempo mediano para a primeira resposta foi 1,08 meses no grupo Isa-Kd e 1,12 meses no grupo Kd. O tempo médio para progressão não foi alcançado no grupo Isa-Kd e foi de 20,27 meses (95% CI: 16,986-NA) no grupo Kd (RR = 0,495; IC 95%: 0,324-0,757). Com um tempo mediano de acompanhamento de 20,73 meses, 17,3% dos pacientes no braço Isa-Kd e 20,3% dos pacientes no braço Kd haviam morrido.

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



Data de corte = 07 de Fevereiro de 2020.

Entre os pacientes com eTFG (MDRD) <50 mL/ min/1,73 m² no início do estudo, resposta renal completa (≥ 60 mL/min/1,73 m² em ≥ 1 avaliação pós-basal) foi observada para 52,0% dos pacientes no grupo Isa-Kd e 30,8% no grupo Kd. Resposta renal

completa sustentada (≥ 60 dias) ocorreu em 32,0% dos pacientes no grupo Isa-Kd e em 7,7% no grupo Kd. Nos 4 pacientes no grupo Isa-Kd e os 3 pacientes no grupo Kd com insuficiência renal grave no início do estudo (eTFG (MDRD) > 15 a < 30 mL/min/1,73 m²), a resposta renal mínima (≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m² em ≥ 1 avaliação pós-basal) foi observado para 100% dos pacientes no grupo Isa-Kd e 33,3% dos pacientes no grupo Kd.

No geral, a qualidade de vida avaliada pelo Global Health Status Score (QLQ-C30) foi mantida durante o período de tratamento.

Em um tempo médio de acompanhamento de 43,96 meses, a análise final de PFS mostrou uma PFS mediana de 35,65 meses para o grupo Isa-Kd em comparação com 19,15 meses para o grupo Kd, com uma razão de risco de 0,576 (IC 95,4%: 0,418 a 0,792). A resposta final completa, determinada usando um ensaio IFE isatuximabe-específico validado (Sebia Hydrashift) (vide item 5. Advertências e Precauções), foi de 44,1% no grupo Isa-Kd em comparação com 28,5% no grupo Kd, com probabilidade de ocorrência de 2,094 (IC 95%: 1,259 a 3,482, descritivo $p=0,0021$). Em 26,3% dos pacientes do grupo Isa-Kd, tanto a DRM negativa (doença residual mínima) quanto a RC foram atingidas em comparação com 12,2% no grupo Kd, com probabilidade de ocorrência de 2,571 (IC 95%: 1,354 a 4,882, p descritivo = 0,0015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Attal, Michel et al. "Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study." *Lancet* (London, England) vol. 394,10214 (2019): 2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5

Moreau, Philippe; et al. "Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial." *The Lancet*, [S.L.], v. 397, n. 10292, p. 2361-2371, jun. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00592-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00592-4).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O isatuximabe é um anticorpo monoclonal derivado de IgG1 que se liga a um epítipo extracelular específico do receptor CD38 e desencadeia vários mecanismos que levam à morte de células tumorais que expressam CD38.

O CD38 é uma glicoproteína transmembranar com atividade ectoenzimática, expressa em neoplasias hematológicas, e é expressa altamente e uniformemente em várias células do mieloma.

O isatuximabe atua através de mecanismos dependentes de IgG Fc, incluindo: citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (CMCDA), fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) e citotoxicidade dependente de complemento (CDC). O isatuximabe também pode desencadear a morte de células tumorais por indução de apoptose por meio de um mecanismo independente de Fc.

Nas células mononucleares do sangue periférico humano (CMSPH), as células exterminadoras naturais (NK) expressam os níveis mais altos de CD38. "In vitro", o isatuximabe pode ativar células NK na ausência de células tumorais alvo CD38 positivas através de um mecanismo dependente da porção Fc isatuximabe. Além disso, o isatuximabe inibe Tregs (Células T reguladoras) que expressam níveis mais altos de CD38 em pacientes com mieloma múltiplo em comparação com indivíduos saudáveis.

O isatuximabe bloqueia a atividade enzimática do CD38, que catalisa a síntese e a hidrólise da ADP-ribose cíclica, um agente mobilizador de cálcio, e isso pode contribuir para as funções imunorregulatórias. O isatuximabe inibe a produção de cADPR do NAD extracelular nas células do mieloma múltiplo.

A combinação de isatuximabe e pomalidomida "in vitro" melhora a lise celular de CD38 que expressa células de mieloma múltiplo por células efetoras (ADCC) e pela morte direta de células tumorais em comparação com o isatuximabe sozinho. Experiências "in vivo" usando um modelo de xenoinxerto de mieloma múltiplo humano demonstraram que a combinação de isatuximabe e pomalidomida resulta em atividade antitumoral aumentada em comparação com a atividade de isatuximabe ou pomalidomida isolada.

Propriedades farmacodinâmicas

A atividade farmacodinâmica do isatuximabe foi caracterizada em monoterapia. Observou-se uma diminuição nas contagens absolutas de células NK totais (incluindo CD16 inflamatório CD16^{+baixo} CD56^{+brilhante} e citotóxico CD16^{+brilhante}

CD56^{+dim} de células NK), células B CD19⁺, células T CD4⁺ e T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) em sangue periférico.

A diminuição do T_{REG} foi maior nos pacientes respondedores em comparação aos pacientes não respondedores.

O sequenciamento de DNA do receptor de células T (RCT) foi usado para quantificar a expansão de clones de células T individuais, cada um deles com uma RCT única que confere especificidade ao antígeno. Em pacientes com mieloma múltiplo, a monoterapia SARCLISA induziu a expansão clonal do repertório de receptores de células T.

Dois pacientes com mieloma múltiplo que tiveram uma resposta clínica sob o tratamento de SARCLISA desenvolveram respostas de células T contra CD38 e antígenos associados ao tumor. No mesmo estudo em monoterapia, dois pacientes que não responderam ao SARCLISA não desenvolveram essa resposta de células T.

Em pacientes com mieloma múltiplo tratados com SARCLISA combinados com pomalidomida e dexametasona, foi observada no sangue periférico uma diminuição nas contagens absolutas de células NK totais (incluindo CD16 inflamatório CD16^{+baixo} CD56^{+brilhante} e citotóxico CD16^{+brilhante} CD56^{+dim} de células NK) e células CD19⁺ de células B. Um aumento de células T CD4⁺ e T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) foi observado em toda a população tratada e em pacientes não respondedores.

Os efeitos farmacodinâmicos do SARCLISA em pacientes com mieloma múltiplo suportam seu mecanismo de ação imunomodulador. Além de suas funções efetoras, a resposta de células T induzida por SARCLISA indica uma resposta imune adaptativa.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de SARCLISA foi avaliada em 476 pacientes com mieloma múltiplo tratados com infusão intravenosa de SARCLISA como um agente único ou em combinação com pomalidomida / dexametasona, em doses variando de 1 a 20 mg/kg, administradas uma vez por semana; a cada 2 semanas; ou a cada 2 semanas por 8 semanas, seguido por a cada 4 semanas; ou a cada semana, durante 4 semanas, seguido por cada 2 semanas.

SARCLISA exibe farmacocinética não linear com disposição de medicamentos mediada por alvo devido à sua ligação ao receptor CD38.

A exposição à SARCLISA (área sob a curva de concentração plasmática-tempo ao longo do intervalo de dosagem da AUC) aumenta de maneira proporcional à dose de 1 a 20 mg/kg, seguindo o esquema a cada 2 semanas, enquanto não é observado nenhum desvio na proporcionalidade da dose entre 5 e 20 mg/kg após cada semana, durante 4 semanas, seguido de um programa a cada 2 semanas. Após a administração de SARCLISA 10 mg/kg, semanalmente, durante 4 semanas, seguidas a cada 2 semanas, o tempo mediano para atingir o estado estacionário foi de 18 semanas com uma acumulação de 3,1 vezes. No ICARIA-MM, a concentração plasmática máxima prevista média (CV%) C_{max} e AUC no estado estacionário foi de 351 µg/mL (36,0%) e 72.600 µg.h/mL (51,7%), respectivamente. No IKEMA, a concentração plasmática máxima prevista média (CV%) C_{max} e AUC no estado estacionário foram 637 µg/mL (30,9%) e 152.000 µg.h/mL (37,8%), respectivamente. A diferença na exposição é devido a uma mudança no método de ensaio e em um efeito de tratamento superior com Isa-Kd em comparação com Isa-Pd.

Absorção

Não há absorção, pois SARCLISA é administrado por via intravenosa.

Distribuição

O volume total estimado de distribuição de SARCLISA é de 8,75 L.

Metabolismo

Como uma proteína grande, espera-se que o isatuximabe seja metabolizado por processos de catabolismo proteolítico não saturável.

Eliminação

SARCLISA é eliminado por duas vias paralelas, uma via mediada por alvo não linear predominando em baixas concentrações e uma via linear inespecífica predominando em concentrações mais altas. Na faixa de concentrações terapêuticas no plasma, a via linear é predominante e diminui ao longo do tempo em 50% para um valor de estado estacionário de 0,00955 L/h (0,229 L/dia). Isso está associado a uma meia-vida terminal de 28 dias.

Interações medicamentosas

A farmacocinética de SARCLISA e pomalidomida, ou de SARCLISA e carfilzomibe, não foi influenciada por sua coadministração.

Populações especiais

Idade

As análises farmacocinéticas populacionais de 476 pacientes com idade entre 36 e 85 anos mostraram exposição comparável à SARCLISA em pacientes com idade igual ou menor a 75 anos “versus” com idade igual ou maior a 75 anos (n = 70).

Gênero

O sexo não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de SARCLISA.

Raça

A raça (caucasiana, negra, asiática e outras raças) não teve efeito clínico significativo na farmacocinética de SARCLISA.

Peso

A exposição de SARCLISA (AUC) no estado estacionário aumentou com o aumento do peso corporal, suportando a dose baseada em peso.

Pediatria

SARCLISA não foi avaliado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos formais de isatuximabe em pacientes com insuficiência hepática. Dos 476 pacientes da análise farmacocinética da população, 65 pacientes apresentaram comprometimento hepático leve [bilirrubina total 1 a 1,5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou aspartato amino transferase (AST) > LSN] e 1 paciente apresentou comprometimento hepático moderado (bilirrubina total \geq 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST). Insuficiência hepática leve não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de SARCLISA. O efeito de insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 vezes a 3 vezes LSN e qualquer AST) e comprometimento hepático grave (bilirrubina total > 3 vezes LSN e qualquer AST) na farmacocinética de SARCLISA é desconhecida. No entanto, como o isatuximabe é um anticorpo monoclonal, não se espera que seja eliminado por meio do metabolismo mediado por enzimas hepáticas e, assim, não se espera que a variação na função hepática afete a eliminação de isatuximabe (vide item 8. Posologia e modo de usar – Populações especiais).

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais de isatuximabe em pacientes com insuficiência renal. A análise farmacocinética da população em 476 pacientes incluiu 192 pacientes com insuficiência renal leve ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ taxa estimada de filtração glomerular (eTFG) < $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 163 pacientes com insuficiência renal moderada ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$ eTFG < $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e 12 pacientes com insuficiência renal grave (TFG < $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). As análises sugeriram que não há efeito clinicamente significativo do comprometimento renal leve a grave na farmacocinética de SARCLISA em comparação com o comprometimento normal da função renal (bilirrubina total > 3 vezes o LSN e qualquer AST) na farmacocinética de SARCLISA.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade por dose repetida

Nenhuma informação essencial.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Nenhum estudo de genotoxicidade e carcinogenicidade foi realizado com SARCLISA.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Os estudos de toxicidade reprodutiva, desenvolvimento e toxicidade embrionária não foram realizados com SARCLISA.

Outros estudos de toxicidade

Nenhuma informação essencial.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao isatuximabe ou a qualquer excipiente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações à infusão

Reações à infusão (RIs), principalmente leves ou moderadas, foram observadas em 38,2% dos pacientes tratados com SARCLISA no ICARIA-MM, e em 45,8% dos pacientes tratados com Isa-Kd no IKEMA (vide item 9. Reações Adversas). No ICARIA-MM, todas as RIs começaram durante a primeira infusão SARCLISA e foram resolvidas no mesmo dia na maioria dos pacientes. Os sintomas mais comuns de uma RI incluem dispneia, tosse, calafrios e náusea. Os sinais e sintomas graves mais comuns incluem hipertensão, dispneia e broncoespasmo (vide item 9. Reações Adversas). No IKEMA, as RIs ocorreram no dia da infusão em 99,2% dos episódios. Em pacientes tratados com Isa-Kd, 94,4% daqueles que tiveram uma RI, esta ocorreu durante o primeiro ciclo de tratamento. Todas as RIs foram resolvidas. Os sintomas mais comuns de uma RI incluíram tosse, dispneia, congestão nasal, vômito e náusea. Os sinais e sintomas graves mais comuns incluíam hipertensão e dispneia (vide item 9. Reações Adversas).

SARCLISA pode causar reações graves à infusão, incluindo reações anafiláticas (vide item 9. Reações Adversas).

Para diminuir o risco e a gravidade das RIs, os pacientes devem ser pré-medicados antes da infusão de SARCLISA com paracetamol, difenidramina ou equivalente; a dexametasona deve ser usada como tratamento pré-medicação e anti-mieloma (vide item 8. Posologia e modo de usar - Pré-medicação). Os sinais vitais devem ser monitorados com frequência durante toda a infusão com SARCLISA. Quando necessário, interrompa a infusão de SARCLISA e forneça assistência médica apropriada e medidas de suporte (vide item 8. Posologia e modo de usar - Administração e Ajuste de Dose). No caso dos sintomas não melhorarem para grau ≤ 1 após a interrupção da infusão de SARCLISA, persistirem ou piorarem apesar do uso de medicamentos apropriados, se houver necessidade de hospitalização ou risco de vida descontinue permanentemente SARCLISA e institua manobra apropriada.

Interferência no teste sorológico (teste indireto de antiglobulina)

SARCLISA se liga ao CD38 nas células vermelhas do sangue (CVS) e pode resultar em um teste de antiglobulina indireta falso positivo (teste indireto de Coombs). O teste indireto de antiglobulina foi positivo durante o tratamento com Isa-Pd em 67,7% dos pacientes testados e 63,3% durante o tratamento com Isa-Kd. Nos pacientes com teste positivo de antiglobulina indireta, as transfusões de sangue foram administradas sem evidência de hemólise. Tipagem ABO/RhD não foi afetado pelo tratamento com SARCLISA.

Para evitar possíveis problemas com a transfusão de hemácias, os pacientes que estão sendo tratados com SARCLISA devem realizar exames de tipo sanguíneo e de triagem antes da primeira infusão com SARCLISA. A fenotipagem pode ser considerada antes do início do tratamento com SARCLISA, conforme a prática local. Se o tratamento com SARCLISA já tiver sido iniciado, o banco de sangue deve ser informado de que o paciente está recebendo SARCLISA e a interferência de SARCLISA nos testes de compatibilidade sanguínea pode ser resolvida usando ditiotretol (DTT) nas células vermelhas tratadas para interromper a ligação do isatuximabe. Uma vez que o sistema de grupo sanguíneo Kell também é sensível ao tratamento com DTT, unidades Kell-negativas devem ser fornecidas após descartar ou identificar aloanticorpos usando células vermelhas tratadas com DTT. Se uma transfusão de emergência for necessária, hemácias compatíveis com ABO/RhD não compatíveis podem ser administradas de acordo com as práticas locais do banco de sangue (vide item Interferência com testes laboratorial e diagnóstico).

Atualmente, não há informações disponíveis sobre por quanto tempo a interferência com o teste indireto de Coombs pode persistir após a última infusão de SARCLISA. Com base na meia-vida de isatuximabe, prevê-se que o teste indireto de Coombs positivo mediado por isatuximabe pode persistir por aproximadamente 6 meses após a última infusão.

Neutropenia

Em pacientes tratados com Isa-Pd, neutropenia ocorreu como uma anormalidade laboratorial em 96,1% dos pacientes e como uma reação adversa em 46,7%, destes foi relatada neutropenia Grau 3-4 como uma anormalidade laboratorial em 84,9% dos pacientes e como reações adversas em 45,4% dos pacientes. Complicações neutropênicas foram observadas em 30,3% dos pacientes, incluindo 11,8% de neutropenia febril e 25,0% de infecções neutropênicas. Em pacientes tratados com Isa-Kd, a neutropenia ocorreu como anormalidade laboratorial em 54,8% dos pacientes e como uma reação adversa em 4,5% dos pacientes, destes foi relatada neutropenia de Grau 3-4 como uma anormalidade laboratorial em 19,2% dos pacientes (com 17,5% de Grau 3 e 1,7% Grau 4) e como uma reação adversa em 4,0% dos pacientes. Complicações neutropênicas foram observadas em 2,8% dos pacientes, incluindo 1,1% de neutropenia febril e 1,7% de infecções neutropênicas (vide item 9. Reações adversas).

Monitore a contagem completa de células sanguíneas periodicamente durante o tratamento. Antibacterianos e profilaxia antiviral (como a profilaxia de herpes zoster) podem ser consideradas durante o tratamento. Monitore os pacientes com neutropenia quanto a sinais de infecção. Não são recomendadas reduções de dose de SARCLISA. Atrasos na dose de SARCLISA e o uso de fatores estimuladores de colônias (por exemplo, G-CSF) podem ser necessários para permitir a melhoria da contagem de neutrófilos (vide item 8. Posologia e modo de usar - Ajuste de dose).

Segunda malignidade primária

Segundas malignidades primárias (SMPs) foram relatadas com isatuximabe em combinação com pomalidomida e dexametasona (ICARIA-MM) e com isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona (IKEMA). A incidência geral de SPMs em todos os pacientes expostos a SARCLISA é de 3,6%. Os médicos devem monitorar cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento de acordo com Diretrizes do International Myeloma Working Group (IMWG) para a ocorrência de SPM e iniciar tratamento conforme indicado (vide item 9. Reações adversas).

Síndrome da lise tumoral

Casos de síndrome da lise tumoral (SLT) foram relatados em participantes que receberam regimes contendo isatuximabe. Os pacientes devem ser monitorados atentamente e as precauções apropriadas devem ser tomadas.

Interferência na avaliação de respostas

SARCLISA é um anticorpo monoclonal IgG kappa que pode ser detectado eventualmente em ambas as dosagens de eletroforese de proteínas séricas (EPS) e imunofixação (EFI) utilizados para o monitoramento clínico de proteína M endógena (vide item Interferência com testes laboratorial e diagnóstico). Essa interferência pode afetar a precisão da determinação da resposta completa em alguns pacientes com proteína IgG kappa mieloma. Vinte e dois pacientes no braço Isa-Pd que atendiam aos critérios RPMB com apenas positividade residual à imunofixação foram testados quanto à interferência. As amostras de soro desses pacientes foram testadas por espectrometria de massa para separar o sinal de SARCLISA do sinal da proteína M do mieloma. Em 11 dos 22 pacientes, não houve proteína M do mieloma residual detectável no nível de sensibilidade do teste de imunofixação (25 mg/dL); 10 dos 11 pacientes tinham mieloma do subtipo IgG no início, mostrando interferência de SARCLISA com o ensaio de imunofixação. No braço Isa-Kd, dos 27 pacientes identificados com potencial interferência e testados por espectrometria de massa no nível de sensibilidade do teste de imunofixação (25 mg / dL), 15 pacientes tiveram resposta não completa (não-RC) de acordo com o Comitê de Resposta Independente (CRI) não demonstraram proteína M do mieloma residual detectável. Entre esses 15 pacientes, 11 deles tiveram <5% de células plasmáticas na medula óssea. Isso indica que 11 pacientes adicionais dos 179 do braço Isa-Kd (6,1%) poderiam ter RC como melhor resposta, levando a uma taxa potencial de RC de 45,8% (vide item Interferência com testes laboratorial e diagnóstico).

Interferência com testes laboratorial e diagnóstico

Interferência nos testes sorológicos

Como a proteína CD38 é expressa na superfície dos glóbulos vermelhos, SARCLISA, um anticorpo anti-CD38, pode interferir nos testes sorológicos do banco de sangue com possíveis reações falso positivas em testes indiretos de antiglobulina (testes indiretos de Coombs), testes de detecção (triagem) de anticorpos, painéis de identificação de anticorpos e combinações cruzadas de globulina anti-humano (AHG) em pacientes tratados com SARCLISA.

Interferência nos testes de eletroforese e imunofixação de proteínas séricas

SARCLISA pode ser detectada eventualmente por ensaios de eletroforese de proteínas séricas (EPS) e imunofixação (EFI) usados para o monitoramento da proteína M e pode interferir na classificação precisa da resposta, com base nos critérios do International Myeloma Working Group (IMWG).

Em pacientes com resposta parcial muito boa persistente, onde há suspeita de interferência, considere o uso de um ensaio IFE isatuximabe-específico validado (Sebia Hydrashift) para remover a interferência de isatuximabe e visualizar especificamente qualquer proteína M sérica restante, para facilitar a determinação da resposta completa.

Gravidez e lactação

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de SARCLISA em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade na reprodução animal com SARCLISA. Não é possível concluir se SARCLISA é seguro para uso durante a gravidez.

Anticorpos monoclonais de imunoglobulina G1 são conhecidos por atravessar a placenta. Com base em seu mecanismo de ação, SARCLISA pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. SARCLISA pode causar depleção de células imunes fetais (CD38-positiva) e diminuição da densidade óssea. O uso de SARCLISA em mulheres grávidas não é recomendado. Aconselhe as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto.

A administração de vacinas vivas a recém-nascidos e bebês expostos ao SARCLISA no útero deve ser adiada até que uma avaliação hematológica seja realizada.

Mulheres com potencial para engravidar, tratadas com SARCLISA devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por pelo menos 5 meses após a interrupção do tratamento com SARCLISA.

A combinação de SARCLISA com pomalidomida é contraindicada em mulheres grávidas, pois a pomalidomida pode causar defeitos congênitos e morte do feto. Consulte as informações de prescrição da pomalidomida sobre o uso durante a gravidez. Para outros medicamentos administrados com SARCLISA, consulte as respectivas informações de bulas atuais.

Não há dados disponíveis sobre a presença de SARCLISA no leite humano, na produção de leite ou nos efeitos sobre o lactente. No entanto, sabe-se que a imunoglobulina G humana está presente no leite humano. Os anticorpos podem ser secretados no leite humano. Não se pode tirar conclusões se SARCLISA é seguro para uso durante a amamentação. O uso de SARCLISA em mulheres que amamentam não é recomendado.

Fertilidade

Não há dados disponíveis em humanos e animais para determinar os efeitos potenciais de SARCLISA na fertilidade em homens e mulheres (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica).

Pacientes idosos

Apesar de não terem sido observadas diferenças nessa população nos estudos clínicos, não é possível descartar a possibilidade de maior sensibilidade em pacientes idosos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Com base nas reações adversas relatadas, não se espera que SARCLISA influencie a capacidade de dirigir e utilizar máquinas (vide item 9. Reações Adversas). No entanto, foram relatadas fadiga e tontura em pacientes que tomam SARCLISA e isso deve ser levado em consideração ao dirigir ou utilizar máquinas.

Para outros medicamentos administrados com SARCLISA, consulte as respectivas informações nas bulas atuais.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

SARCLISA não tem impacto sobre a farmacocinética de pomalidomida ou carfilzomibe, ou vice-versa.

Incompatibilidades/Compatibilidades

SARCLISA não deve ser misturado com outros medicamentos exceto aqueles mencionados no item 8. Posologia e modo de usar – Modo de preparo e administração.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido sob refrigeração (em temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Após diluição

A solução para infusão de SARCLISA deve ser preparada em cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%. A estabilidade microbiológica, química e física em uso da solução de infusão SARCLISA foi demonstrada por 48 horas entre 2°C e 8°C, seguidas por 8 horas (incluindo o tempo de infusão) à temperatura ambiente. Nenhuma proteção contra a luz é necessária para o armazenamento na bolsa de infusão.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparado manter entre 2°C e 8°C por até 48 horas, seguidas por 8 horas (incluindo o tempo de infusão) à temperatura ambiente.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento apresenta-se como uma solução incolor a ligeiramente amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SARCLISA deve ser administrado por um profissional de saúde, em um ambiente em que instalações de ressuscitação estejam disponíveis.

A dose recomendada de SARCLISA é de 10 mg/kg de peso corpóreo administrada por infusão intravenosa em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd) ou em combinação com carfilzomibe e dexametasona (Isa-Kd), de acordo com o esquema da Tabela 3.

Tabela 3: esquema de administração de SARCLISA em combinação com pomalidomida e dexametasona ou em combinação com carfilzomibe e dexametasona

| Ciclos | Esquema de dose |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Ciclo 1 | Dias 1, 8, 15 e 22 (semanalmente) |
| Ciclo 2 e posteriores | Dias 1 e 15 (a cada 2 semanas) |

Cada ciclo de tratamento consiste em um período de 28 dias. O tratamento é repetido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para outros medicamentos administrados com SARCLISA, consulte o item 2. Resultados de Eficácia e as respectivas informações atuais de prescrição.

O esquema de administração deve ser cuidadosamente seguido. Se uma dose planejada de SARCLISA for perdida, administre a dose o mais rápido possível e ajuste o esquema de tratamento adequadamente, mantendo o intervalo de tratamento.

Pré-medicação

A pré-medicação deve ser usada antes da infusão de SARCLISA com os seguintes medicamentos para reduzir o risco e a gravidade das reações à infusão (RIs):

- Dexametasona 40 mg via oral ou IV (ou 20 mg via oral ou IV em pacientes com idade \geq 75 anos): quando administrado em combinação com SARCLISA e pomalidomida.
- Dexametasona 20 mg (IV nos dias de infusão de SARCLISA e/ou carfilzomibe, e via oral nos demais dias): quando administrado em combinação com SARCLISA e carfilzomibe.
- Paracetamol 650 mg a 1000 mg via oral (ou equivalente).
- Difenidramina 25 mg a 50 mg IV ou via oral (ou equivalente [por exemplo, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]).
A via intravenosa é preferida para pelo menos as 4 primeiras infusões.

A dose acima recomendada de dexametasona (via oral ou IV) corresponde à dose total a ser administrada apenas uma vez antes da infusão, como parte da pré-medicação e como parte da terapia combinada, antes da administração de SARCLISA e pomalidomida e antes da administração de SARCLISA e carfilzomibe.

Ordem recomendada de administração da pré-medicação:

| | |
|-----------------------|--|
| Dexametasona via oral | 1) dexametasona via oral 2) paracetamol via oral 3) difenidramina IV |
| Dexametasona via IV | 1) paracetamol via oral 2) difenidramina IV 3) dexametasona IV |

Caso a dexametasona seja administrada via oral, está deverá ser usada antes das demais pré-medicações, enquanto se for via IV, deverá ser administrada logo antes de SARCLISA, porém nunca de modo concomitante.

A dexametasona administrada antes da infusão de SARCLISA corresponde à terapia combinada proposta e, portanto, esta deve ser mantida mesmo na ausência de reações à infusão nas primeiras 4 administrações de SARCLISA.

Os agentes de pré-medicação recomendados devem ser administrados 15 a 60 minutos antes do início de uma infusão de SARCLISA. Pacientes que não apresentam RI nas 4 primeiras administrações de SARCLISA podem ter sua necessidade de pré-medicação subsequente reconsiderada.

Modo de preparo e administração

Preparação

A preparação da solução para infusão deve ser feita em condições assépticas.

- A dose (mg) do concentrado de SARCLISA necessária deve ser calculada com base no peso do paciente (medido antes de cada ciclo para que a dose administrada seja ajustada adequadamente. Pode ser necessário mais de um frasco de SARCLISA concentrado para obter a dose necessária para o paciente.

- Os frascos de SARCLISA concentrado devem ser inspecionados visualmente antes da diluição para garantir que eles não contenham partículas e não esteja descolorida, considerando as características físicas do produto.
- Não agite os frascos para injetáveis.
- O volume de diluente igual ao volume necessário de concentrado de SARCLISA deve ser retirado da bolsa de 250 mL de solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) ou de glicose a 5%.
- O volume apropriado de SARCLISA concentrado deve ser retirado do frasco e diluído em uma bolsa de infusão com 250 ml de 9 mg/ml (0,9%) de solução de cloreto de sódio ou glicose a 5%.
- A bolsa de infusão deve ser feita de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloreto de polivinila (PVC) com di (2-etil-hexil) ftalato (DEHP) ou acetato de etila e vinil (EVA).
- Homogeneizar suavemente a solução diluída invertendo a bolsa. Não agite.

Administração

- A solução para infusão deve ser administrada por infusão intravenosa, usando um conjunto de infusão com tubos intravenosos (em PE, PVC com ou sem DEHP, polibutadieno (PBD) ou poliuretano (PU)) com filtro em linha de 0,22 micron (polietersulfona (PES), polissulfona ou nylon).
- A solução para infusão deve ser administrada durante um período de tempo que depende da taxa de infusão (vide item Taxas de infusão).
- A solução de infusão preparada de SARCLISA deve ser usada dentro de 48 horas quando armazenada entre 2°C e 8°C, seguida de 8 horas (incluindo o tempo de infusão) à temperatura ambiente.
- Nenhuma proteção contra a luz é necessária para a bolsa de infusão preparada em um ambiente de luz artificial padrão.
- Não infunda a solução de SARCLISA concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.

Taxas de infusão

Após a diluição, a infusão de SARCLISA deve ser administrada por via intravenosa nas taxas de infusão apresentadas na Tabela 4 abaixo. O aumento incremental da taxa de infusão deve ser considerado apenas na ausência de reações à infusão (RIs) (ver item 9. Reações Adversas).

Tabela 4: Taxas de infusão da administração de SARCLISA

| | Volume de diluição | Taxa inicial | Ausência de RI | Incremento da taxa | Taxa máxima |
|------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|--|-------------|
| Primeira infusão | 250 mL | 25 mL/hora | Durante 60 minutos | 25 mL/hora a cada 30 minutos | 150 mL/hora |
| Segunda infusão | 250 mL | 50 mL/hora | Durante 30 minutos | 50 mL/hora por 30 minutos, então aumentar em 100 mL/hora | 200 mL/hora |
| Infusões subsequentes | 250 mL | 200 mL/hora | — | — | 200 mL/hora |

Ajuste de dose

Nenhuma redução de dose de SARCLISA é recomendada.

Ajustes de administração devem ser feitos se os pacientes apresentarem as seguintes reações adversas:

Reações à infusão (RIs)

- Em pacientes que necessitam de intervenção (RI grau 2, moderada), uma interrupção temporária da infusão deve ser considerada e uma medicação sintomática adicional pode ser administrada. Após a melhora dos sintomas para RI grau ≤ 1 (leve), a infusão de SARCLISA pode ser retomada na metade da taxa de infusão inicial, sob monitoramento rigoroso e cuidados de suporte, conforme necessário. Se os sintomas não se repetirem após 30 minutos, a taxa de infusão pode ser aumentada para a taxa inicial e então aumentada gradualmente, conforme mostrado na Tabela 2 (vide item 8. Posologia e Modo de usar - Administração e item 5. Advertências e Precauções).
- Se os sintomas não se resolverem rapidamente ou não melhorarem para grau ≤ 1 após a interrupção da infusão de SARCLISA; persistirem ou piorarem apesar do uso de medicamentos apropriados, ou se requerer hospitalização ou apresentar risco à vida, o tratamento com SARCLISA deve ser interrompido permanentemente e a terapia de suporte adicional deve ser administrada, quando necessário (vide item 5. Advertências e Precauções).

Neutropenia

Um atraso na dose pode ser necessário a fim de permitir a recuperação das contagens sanguíneas em caso de toxicidade hematológica.

No caso de neutropenia de grau 4, a administração de SARCLISA deve ser adiada até que a contagem de neutrófilos melhore para pelo menos $1,0 \times 10^9/L$. O uso de fatores estimuladores de colônias (por exemplo, G-CSF) deve ser considerado, de acordo com as diretrizes locais (vide item 5. Advertências e Precauções).

Para outros medicamentos administrados com SARCLISA, consulte as respectivas informações de prescrição atuais.

Descarte

Porções não utilizadas da solução devem ser descartadas. Todos os materiais que foram utilizados para diluição e administração devem ser descartados de acordo com os procedimentos padrões.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de SARCLISA em pacientes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Com base na análise farmacocinética da população, nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência hepática

Com base numa análise farmacocinética populacional, não é recomendado um ajuste na dose para pacientes com insuficiência hepática leve. Dados limitados estão disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada e nenhum dado está disponível em pacientes com insuficiência hepática grave, no entanto, não há evidências que sugiram a necessidade de ajuste de dose nesses pacientes (vide item 3. Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência renal

Com base numa análise farmacocinética populacional e na segurança clínica, não é recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve a grave (vide item 3. Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) é utilizada:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas relevantes são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Terapia combinada com SARCLISA, pomalidomida e dexametasona em mieloma múltiplo (ICARIA-MM)

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança descritos nesta seção são baseados no ICARIA-MM, um ensaio clínico randomizado e aberto em pacientes com mieloma múltiplo tratado anteriormente. No ICARIA-MM, SARCLISA 10 mg/kg foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona (vide item 2. Resultados de Eficácia). Para avaliação de reações adversas, SARCLISA combinado com pomalidomida e dexametasona foi comparado com pomalidomida e dexametasona.

As reações adversas mais frequentes (em $\geq 20\%$ dos pacientes com Isa-Pd) foram neutropenia (46,7% com Isa-Pd vs 33,6% com Pd como uma reação adversa, 96,1% com Isa-Pd vs 93,2% com Pd como uma anormalidade laboratorial), reações à infusão (38,2% com Isa-Pd vs 0% com Pd), pneumonia (30,9% com Isa-Pd vs 22,8% com Pd), infecção do trato respiratório superior (28,3% com Isa-Pd vs 17,4% com Pd), diarreia (25,7% com Isa-Pd vs 19,5% com Pd) e bronquite (23,7% com Isa-Pd vs 8,7% com Pd). As reações adversas graves mais frequentes (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram pneumonia (25,7% com Isa-Pd vs 19,5% com Pd) e neutropenia febril (6,6% com Isa-Pd vs 2,0% com Pd).

A interrupção permanente do tratamento devido a reações adversas foi relatada em 11 pacientes (7,2%) tratados com SARCLISA 10 mg/kg em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd) e em 19 pacientes (12,8%) tratados com pomalidomida e dexametasona (Pd).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 5 apresenta as reações adversas observadas durante o período de tratamento em 152 pacientes com mieloma múltiplo, tratados com SARCLISA 10 mg/kg em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd). A Tabela 6 apresenta as reações adversas observadas durante o período de tratamento em 301 pacientes com mieloma múltiplo, tratados com SARCLISA 10 mg/kg em combinação com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd) “versus” pomalidomida e dexametasona (Pd) (vide item 2. Resultados de Eficácia).

As reações adversas foram selecionadas com base em uma incidência de $\geq 5\%$ (todos os graus) ou $\geq 2\%$ (graus ≥ 3) dos pacientes tratados com o grupo Isa-Pd e com base na taxa de incidência $\geq 5\%$ maior no grupo Isa-Pd em comparação com o grupo Pd. Os termos fibrilação atrial e carcinoma de células escamosas da pele foram adicionados devido à sua relevância clínica.

Tabela 5^a: Reações adversas relatadas em pacientes com mieloma múltiplo tratados com isatuximabe em combinação com pomalidomida e baixa dose de dexametasona - Estudo ICARIA-MM.

| Termo preferencial de classe de órgão do sistema primário | Reação adversa | Frequência | Incidência (%) (N=152) | |
|--|---|-------------|------------------------|---------------|
| | | | Qualquer grau | Grau ≥ 3 |
| Infecções e infestações | Pneumonia ^b | Muito comum | 47 (30,9) | 40 (26,3) |
| | Infecções do trato respiratório superior* | Muito comum | 43 (28,3) | 5 (3,3) |
| | Bronquite* | Muito comum | 36 (23,7) | 5 (3,3) |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) | Carcinoma de células escamosas da pele | Comum | 4 (2,6) | 2 (1,3) |
| Desordens do sistema sanguíneo e linfático | Neutropenia ^c | Muito comum | 71 (46,7) | 70 (46,1) |
| | Neutropenia febril | Muito comum | 18 (11,8) | 18 (11,8) |
| Desordens do metabolismo e nutrição | Diminuição do apetite* | Comum | 15 (9,9) | 2 (1,3) |
| Desordens cardíacas | Fibrilação atrial | Comum | 7 (4,6) | 3 (2,0) |
| Desordens respiratória, torácica e mediastinal | Dispneia* | Muito comum | 23 (15,1) | 6 (3,9) |
| Desordens gastrointestinais | Diarreia* | Muito comum | 39 (25,7) | 3 (2,0) |
| | Náusea* | Muito comum | 23 (15,1) | 0 |
| | Vômito* | Muito comum | 18 (11,8) | 2 (1,3) |
| Investigações | Perda de peso* | Comum | 10 (6,6) | 0 |
| Lesões, envenenamento e complicações do procedimento | Reação à infusão | Muito comum | 58 (38,2) | 4 (2,6) |

^aApenas Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (EAETs) são relatados na Tabela 5. Os valores laboratoriais de hematologia são relatados na Tabela 6.

^bO termo pneumonia é um agrupamento dos seguintes termos: pneumonia atípica, aspergilose broncopulmonar, pneumonia, pneumonia haemophilus, pneumonia por influenza, pneumonia pneumocócica, pneumonia estreptocócica, pneumonia viral, pneumonia por candida, pneumonia bacteriana, infecção por haemophilus, infecção pulmonar, pneumonia fúngica e pneumonia pneumocítica por jirovecii.

^cOs valores laboratoriais de hematologia foram registrados como EAETs apenas se levassem à descontinuação do tratamento e/ou modificação da dose e/ou cumpriu um critério sério e/ou foi definido como um AESI.

*Sem relato de grau 4.

Tabela 6 - Anormalidades emergentes do laboratório de hematologia do tratamento em pacientes que receberam tratamento com Isa-Pd “versus” tratamento com Pd - ICARIA-MM

| Parâmetro laboratorial | SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona (N=152) n(%) ^a | | | Pomalidomida + Dexametasona (N=149) n(%) ^a | | |
|------------------------|--|-----------|-----------|---|-----------|-----------|
| | 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) |

^a O denominador usado para o cálculo percentual é o número de pacientes com pelo menos 1 avaliação do teste laboratorial durante o período de observação considerado.

Terapia combinada com SARCLISA, carfilzomibe e dexametasona em mieloma múltiplo (IKEMA)

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança descritos nesta seção são baseados no IKEMA, um ensaio clínico randomizado e aberto em pacientes com mieloma múltiplo tratado anteriormente. No IKEMA, SARCLISA 10 mg/kg foi administrado em combinação com carfilzomibe e dexametasona (vide item 2. Resultados de Eficácia). Para avaliação de reações adversas, SARCLISA combinado com carfilzomibe e dexametasona (Isa-Kd) foi comparado com carfilzomibe e dexametasona (Kd).

As reações adversas mais frequentes (em $\geq 20\%$ dos pacientes com Isa-Kd) foram reações à infusão (45,8% com Isa-Kd vs 3,3% com Kd), hipertensão (36,7% com Isa-Kd vs 31,1% com Kd), diarreia (36,2% com Isa-Kd vs 28,7% com Kd), infecções do trato respiratório superior (36,2% com Isa-Kd vs 23,8% com Kd), fadiga (28,2% com Isa-Kd vs 18,9% com Kd), dispneia (27,7% com Isa-Kd vs 21,3% com Kd), insônia (23,7% com Isa-Kd vs 23,0% com Kd), pneumonia (28,8% com Isa-Kd vs 23,0% com Kd), bronquite (22,6% com Isa-Kd vs 12,3% com Kd) e dor nas costas (22,0% com Isa-Kd vs 20,5% com Kd). Reações adversas graves ocorreram em 59,3% dos pacientes que receberam Isa-Kd e em 57,4% dos pacientes que recebem Kd. A reação adversa grave mais frequente (em $> 5\%$ dos pacientes) foi pneumonia (21,5% com Isa-Kd vs 13,9% com Kd). Reações adversas com resultado fatal durante o tratamento foi relatado em 3,4% dos pacientes no grupo Isa-Kd e em 3,3% dos pacientes no grupo Kd (aqueles que ocorreram em mais de 1% dos pacientes foram pneumonia e insuficiência cardíaca, ambas ocorrendo em 1,1% dos pacientes no grupo Isa-Kd, e pneumonia em 0,8% dos pacientes no grupo Kd).

A interrupção permanente do tratamento devido a reações adversas foi relatada em 8,5% dos pacientes tratados com Isa-Kd e em 13,9% dos pacientes tratados com Kd.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 7 apresenta as reações adversas observadas durante o período de tratamento em 177 pacientes com mieloma múltiplo, tratados com SARCLISA 10 mg/kg em combinação com carfilzomibe e dexametasona (Isa-Kd). A tabela 8 apresenta as reações adversas observadas durante o período de tratamento em 299 pacientes com mieloma múltiplo, tratados com SARCLISA 10 mg / kg em combinação com carfilzomibe e dexametasona (Isa-Kd) versus carfilzomibe e dexametasona (Kd) (vide item 2. Resultados de Eficácia).

As reações adversas foram selecionadas com base em uma incidência de $\geq 5\%$ (todos os graus) ou $\geq 2\%$ (graus ≥ 3) dos pacientes tratados com o grupo Isa-Kd e com base na taxa de incidência $\geq 5\%$ maior no grupo Isa-Kd em comparação com o grupo Kd.

Tabela 7^a: Reações adversas relatadas em pacientes com mieloma múltiplo tratados com isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona - Estudo IKEMA.

| Termo preferencial de classe de órgão do sistema primário | Reação adversa | Frequência | Incidência (%) (N=177) | |
|---|---|-------------|------------------------|---------------|
| | | | Qualquer grau | Grau ≥ 3 |
| Infecções e infestações | Pneumonia ^b | Muito comum | 28,8 | 20,9 |
| | Infecções do trato respiratório superior* | Muito comum | 36,2 | 3,4 |

| | | | | |
|---|--|-------------|------|------|
| | Bronquite* | Muito comum | 22,6 | 2,3 |
| Desordens Vasculares | Hipertensão* | Muito comum | 36,7 | 20,3 |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) | Cânceres de pele* | Comum | 5,1 | 0,6 |
| | Tumores sólidos que não câncer de pele | Comum | 2,8 | 1,7 |
| Desordens respiratória, torácica e mediastinal | Dispneia* | Muito comum | 27,7 | 5,1 |
| | Tosse* | Muito comum | 19,8 | 0 |
| Desordens gastrointestinais | Diarreia* | Muito comum | 36,2 | 2,8 |
| | Vômito* | Muito comum | 15,3 | 1,1 |
| Desordens gerais e condições do local de administração | Fadiga* | Muito comum | 28,2 | 3,4 |
| Lesões, envenenamento e complicações do procedimento | Reação à infusão* | Muito comum | 45,8 | 0,6 |

^aApenas Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (EAETs) são relatados na Tabela 7. Os valores laboratoriais de hematologia são relatados na Tabela 8.

^bO termo pneumonia é um agrupamento dos seguintes termos: pneumonia atípica, pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia por influenza, pneumonia por *legionella*, pneumonia pneumocócica, pneumonia respiratória sincicial viral, pneumonia estreptocócica, pneumonia viral, sepse pulmonar e tuberculose pulmonar.

*Sem relato de grau 4 ou 5.

Tabela 8 - Anormalidades emergentes do laboratório de hematologia do tratamento em pacientes que receberam tratamento com Isa-Kd versus tratamento com Kd - IKEMA

| Parâmetro laboratorial | SARCLISA + Carfilzomibe + Dexametasona (N=177) ^a | | | Carfilzomibe + Dexametasona (N=122) ^a | | |
|------------------------|---|--------|--------|--|--------|--------|
| | 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% |
| 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% |
| Neutropenia | 54,8% | 17,5% | 1,7% | 43,4% | 6,6% | 0,8% |

^aO denominador usado para o cálculo percentual é o número de pacientes com pelo menos 1 avaliação do teste laboratorial durante o período de observação considerado.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de infusão

No ICARIA-MM, reações de infusão (RIs, definidas como reações adversas associadas às infusões de SARCLISA, com início tipicamente dentro de 24 horas após o início da infusão) foram relatadas em 58 pacientes (38,2%) tratados com SARCLISA. Todos os pacientes que relataram RIs durante a 1ª infusão de SARCLISA, com 3 pacientes (2,0%) também tendo RIs na 2ª infusão e 2 pacientes (1,3%) na 4ª infusão. RIs de Grau 1 foram relatados em 3,9%, Grau 2 em 31,6%, Grau 3 em 1,3% e Grau 4 em 1,3% dos pacientes. Reações de infusão de Grau 5 não foram relatadas. Os sinais e sintomas de RIs de grau 3 ou 4 incluíram dispneia, hipertensão e broncoespasmo. A incidência de interrupções da infusão devido a reações à infusão foi de 28,9%. O tempo mediano para interrupção da infusão foi de 55 minutos. A duração mediana da infusão de SARCLISA foi de 3,3 horas durante a primeira infusão e 2,8 horas para as infusões subsequentes. O isatuximabe foi interrompido em 2,6% dos pacientes devido a reações à infusão. No IKEMA, as reações à infusão foram relatadas em 81 pacientes (45,8%) tratados com Isa-Kd. RIs de grau 1 foram relatadas em 13,6%, de grau 2 em 31,6% e Grau 3 em 0,6% dos pacientes tratados com Isa-Kd. Reações de infusão de Grau 4 ou 5 não foram relatadas. Os sinais e sintomas de RIs de Grau

3 incluíram dispneia e hipertensão. O isatuximabe foi interrompido em 0,6% dos pacientes devido a reações à infusão (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em estudos clínicos com mieloma múltiplo, reações anafiláticas em associação com reações à infusão foram relatadas em 0,3% dos pacientes. Os sinais e sintomas das reações anafiláticas incluíram broncoespasmo, dispneia, angioedema e edema. Reações anafiláticas não foram relatadas nos estudos clínicos ICARIA-MM e IKEMA (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em um estudo separado (TCD14079 Parte B) com SARCLISA 10 mg/kg administrado a partir de um volume fixo de infusão de 250 mL em combinação com Pd, RIs (todos Grau 2) foram relatados em 19 pacientes dos 47 pacientes tratados (40,4%), na primeira administração no dia da infusão. A duração mediana da infusão foi de 3,70 horas para a primeira infusão, 1,85 horas para a segunda infusão e 1,25 horas a partir da terceira infusão. No geral, o perfil de segurança de SARCLISA 10 mg/kg administrado como volume fixo de infusão de 250 mL foi semelhante ao de SARCLISA administrado em ICARIA-MM.

Infecções

No ICARIA-MM, a incidência de infecções de Grau 3 ou superior foi de 42,8%. A pneumonia foi a infecção grave mais comumente relatada com Grau 3 relatada em 21,7% dos pacientes no grupo Isa-Pd em comparação com 16,1% no grupo Pd e Grau 4 em 3,3% dos pacientes no grupo Isa-Pd em comparação com 2,7% no grupo Pd. Foram relatadas interrupções do tratamento devido a infecção em 2,6% dos pacientes no grupo Isa-Pd em comparação com 5,4% no grupo Pd. Infecções fatais foram relatadas em 3,3% dos pacientes no grupo Isa-Pd e 4,0% no grupo Pd. No IKEMA, a incidência de infecções de Grau 3 ou superior foi de 38,4%. Pneumonia foi a infecção grave mais comumente relatada com Grau 3 relatada em 15,8% dos pacientes no grupo Isa-Kd em comparação com 10,7% no grupo Kd, e Grau 4 em 3,4% dos pacientes no grupo Isa-Kd em comparação com 2,5% no grupo Kd. O tratamento foi interrompido devido à infecção em 2,8% dos pacientes no grupo Isa-Kd em comparação com 4,9% no grupo Kd. Infecções fatais foram relatadas em 2,3% dos pacientes no grupo Isa-Kd e 0,8% no grupo Kd.

Em ensaios clínicos de mieloma múltiplo recidivado e refratário, herpes zoster foi relatado em 2,0% dos pacientes. No ICARIA-MM, a incidência de herpes zoster foi de 4,6% no grupo Isa-Pd comparado a 0,7% no grupo Pd, e no IKEMA, a incidência foi de 2,3 % no grupo Isa-Kd comparado a 1,6 % no grupo Kd.

Segunda malignidade primária

No estudo ICARIA-MM, segundas malignidades primárias (SMPs) foram relatadas em um tempo de acompanhamento mediano de 52,44 meses em

6,6% dos pacientes no grupo Isa-Pd e em 2,0% no grupo Pd. Segunda malignidade primária (SMP) foi câncer de pele em 3,9% dos pacientes no grupo Isa-Pd e em 2,0% no grupo Pd, tumores sólidos além de câncer de pele em 2,0% dos pacientes no grupo Isa-Pd (um paciente também teve câncer de pele) e malignidade hematológica (um caso de síndrome mielodisplásica) em 0,7% dos pacientes no grupo Isa-Pd. Os pacientes continuaram o tratamento após a ressecção da nova malignidade, exceto dois pacientes no grupo Isa-Pd. Um paciente desenvolveu melanoma metastático e o outro desenvolveu síndrome mielodisplásica. A ocorrência de SMP não teve impacto prejudicial na sobrevida global no grupo Isa-Pd. O benefício geral de Isa-Pd permanece favorável (vide item 2. Resultados de eficácia). No estudo IKEMA em andamento, em um tempo de acompanhamento mediano de 20,73 meses, as SMPs foram relatadas em 7,3% dos pacientes no grupo Isa-Kd e em 4,9% no Kd. SMPs eram cânceres de pele em 5,1% dos pacientes no grupo Isa-Kd e em 2,5% no grupo Kd, e eram tumores sólidos diferentes de câncer de pele em 2,8% dos pacientes no grupo Isa-Kd e em 3,3% no Kd. Um paciente (0,6%) no grupo Isa-Kd e um paciente (0,8%) no grupo Kd tinham câncer de pele e tumores sólidos que não câncer de pele. Pacientes com câncer de pele continuaram o tratamento após a ressecção do câncer de pele. Tumores sólidos, exceto câncer de pele, foram diagnosticados dentro de 3 meses após início do tratamento em 1,7% dos pacientes no grupo Isa-Kd e 1,6% dos pacientes no grupo Kd (vide item 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência cardíaca

No IKEMA, insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência ventricular esquerda e edema pulmonar) foi relatada em 7,3% dos pacientes do grupo Isa-Kd (4,0% de Grau ≥ 3) e em 6,6% dos pacientes com o grupo Kd (4,1% de Grau ≥ 3). Insuficiência cardíaca grave foi observada em 4,0% dos pacientes no grupo Isa-Kd e em 3,3% de pacientes no grupo Kd. (consulte as informações de prescrição atuais para carfilzomibe).

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com SARCLISA.

No ICARIA-MM e no IKEMA, nenhum paciente apresentou resultado positivo para anticorpos contra isatuximabe. Portanto, a condição de anticorpos neutralizantes contra isatuximabe não foi determinada. No geral, em 9 estudos clínicos em mieloma múltiplo (MM) com agente único SARCLISA e terapias combinadas incluindo ICARIA-MM e IKEMA (N = 1018), a

incidência de anticorpos contra isatuximabe emergentes do tratamento foi de 1,9 %. Nenhum resultado de anticorpos contra isatuximabe foi observado na farmacocinética, segurança ou eficácia de SARCLISA.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não houve experiência de superdose com isatuximabe em estudos clínicos. Doses de SARCLISA intravenosa até 20 mg/kg foram administradas em estudos clínicos.

Não há antídoto específico conhecido para superdose de SARCLISA. Em caso de sobredose de SARCLISA, monitore os pacientes quanto a sinais ou sintomas de efeitos adversos e tome todas as medidas apropriadas imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

MS 1.8326.0474

Farm. Resp: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado e Importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am Main - Alemanha

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB031122

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/12/2022.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens da bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 08/11/2021 | 4403608/21-3 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/01/2020 | 0214778/20-5 | 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo | 29/03/2021 | Bula para lançamento | VP/VPS | 100 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML 500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML |
| 29/03/2022 | 1436567/22-0 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p>VP:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E</p> | VP/VPS | 100 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML 500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML |

| | | | | | | | MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|---|
| 11/07/2022 | 4409371/22-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 01/02/2021 | 0413172/21-0 | 11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica | 11/07/2022 | <p>VP:</p> <p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> | VP/VPS | 100 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML 500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|-----------------|--|-----------|---|
| 31/08/2022 | 4635611/22-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/01/2022 | 0413172/21-0 | 11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica | 11/07/2022 | VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? VPS: 1. INDICAÇÕES | VP VPS | 100 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML 500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML |
| | | | 04/08/2022 | 4509098/22-7 | 1913 - PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento | 04/08/2022 | | | |
| 18/10/2022 | 4831214/22-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 18/10/2022 | 4831214/22-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 18/10/2022 2 | VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP VPS | 100 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML 500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------|--|
| - | - | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | <p>VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> | VP VPS | <p>100 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML</p> <p>500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML</p> |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------|--|