

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Isatuximab.

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Isatuximab in 5 ml Konzentrat (100 mg/5 ml).

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Isatuximab in 25 ml Konzentrat (500 mg/25 ml).

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper (mAk) vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), hergestellt in einer Säugetierzelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters, CHO).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Isatuximab enthält 1 mg Polysorbat 80.

Jede Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von Isatuximab enthält 5 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Farblose bis leicht gelbliche Lösung, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist (pH-Wert von 6,0; Osmolalität von 350 bis 400 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SARCLISA ist indiziert:

- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
- in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

SARCLISA ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein.

Prämedikation

Prävention von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, sollten vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation angewendet werden:

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten ≥ 75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.

20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und/oder Carfilzomib und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Carfilzomib.

20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.

- 650 mg bis 1 000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- H₂-Antagonisten (50 mg Ranitidin i. v. oder Äquivalent [z. B. Cimetidin]) oder orale Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Esomeprazol).
- 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]). Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden.

Die oben empfohlene Dosis Dexamethason (oral oder intravenös) entspricht der Gesamtdosis, die als Teil der Prämedikation und wichtiger Bestandteil des Behandlungsregimes als Einmalgabe vor der Infusion anzuwenden ist, und zwar vor der Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid, Isatuximab und Carfilzomib oder Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.

Die empfohlenen Arzneimittel zur Prämedikation sind 15-60 Minuten vor Beginn der SARCLISA-Infusion anzuwenden. Wenn bei Patienten nach den ersten 4 Anwendungen von SARCLISA keine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

Behandlung von Neutropenien

Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. Tritt eine Neutropenie vom Grad 3 oder Grad 4 oder eine febrile Neutropenie und/oder neutropenische Infektion auf, ist die Anwendung von SARCLISA bis zur Erholung aufzuschieben oder zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Prävention von Infektionen

Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis SARCLISA beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) oder in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd).

Die Dosierungsschemata für SARCLISA sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt:

Tabelle 1: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (28-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)
Zyklus 2 und danach (28-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 (alle 2 Wochen)

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Tabelle 2: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 4 (42-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 und 29 (alle 2 Wochen)
Zyklus 5 bis 17 (28-Tage-Zyklen)	Tag 1 und 15 (alle 2 Wochen)
Zyklus 18 und danach (28-Tage-Zyklen)	Tag 1 (alle 4 Wochen)

Von Zyklus 1 bis 4 besteht jeder Behandlungszyklus aus 42 Tagen und ab Zyklus 5 aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden aktuellen Fachinformationen.

Versäumte Dosis

Das Anwendungsschema muss genau befolgt werden. Wird eine geplante SARCLISA-Dosis versäumt, müssen die Dosis möglichst bald verabreicht und das Behandlungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisanpassungen

Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen.

Anpassungen bei der Anwendung sind vorzunehmen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung“ unten), bei einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4, bei einer febrilen Neutropenie und/oder einer neutropenischen Infektion (siehe „Behandlung von Neutropenien“ oben).

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und klinischen Daten wird bei Patienten mit leichter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] $\geq 60 - < 90$ ml/min/1,73m²) bis schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73m²) Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73m²), keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (Gesamtbilirubin > 1- bis 1,5-fache obere Genze des Normwerts [*upper limit of normal*, ULN] oder Aspartataminotransferase [AST] > ULN). Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-fache ULN und jegliche AST) und schwerer (Gesamtbilirubin > 3-fache ULN und jegliche AST) Leberfunktionsstörung vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), gibt es keine Hinweise, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patienten hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde SARCLISA bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie untersucht, die Wirksamkeit wurde jedoch nicht nachgewiesen. Zurzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 angegeben.

Art der Anwendung

SARCLISA ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach der Verdünnung ist die SARCLISA-Infusion mit der in der folgenden Tabelle 3 angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 3: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	Verdünnungsvolumen	Initiale Geschwindigkeit	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bleibt aus	Steigerung der Geschwindigkeit	Maximale Geschwindigkeit
Erste Infusion	250 ml	25 ml/Stunde	Über 60 Minuten	Um 25 ml/Stunde alle 30 Minuten	150 ml/Stunde
Zweite Infusion	250 ml	50 ml/Stunde	Über 30 Minuten	Um 50 ml/Stunde für 30 Minuten, dann Erhöhung um 100 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	—	—	200 ml/Stunde

Anpassungen der Anwendung sind vorzunehmen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4):

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogenen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 3 angegeben schrittweise

erhöht werden.

- Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, muss SARCLISA dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zusätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.
- Bei Überempfindlichkeitsreaktionen oder bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad ≥ 3 ist die Behandlung mit SARCLISA dauerhaft abzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei 38,2 % der in der ICARIA-MM-Studie mit SARCLISA behandelten Patienten und bei 45,8 % der in der IKEMA-Studie mit Isa-Kd behandelten Patienten sowie bei 24,0 % der in der IMROZ-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In ICARIA-MM traten alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bei 94,4 % der hiervon betroffenen Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe. In IMROZ traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei allen Patienten am Tag der Infusion überwiegend während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 97,3 % der Patienten am selben Tag zurück. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe und Schüttelfrost. Das häufigste schwere Anzeichen und Symptom war Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8).

Allerdings wurden auch schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen, nach der Anwendung von SARCLISA beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, sind Patienten vor der SARCLISA-Infusion mit einer Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin oder Äquivalent zu behandeln. Dexamethason ist sowohl als Teil der Prämedikation wie auch als Anti-Myelombehandlung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). Während der gesamten SARCLISA-Infusion sind die Vitalzeichen regelmäßig zu überwachen. Bei Bedarf ist die SARCLISA-Infusion zu unterbrechen und geeignete medizinische und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2). Falls die Symptome sich nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, müssen SARCLISA dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Neutropenie

Bei mit Isa-Pd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 84,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 45,4 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 30,3 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 11,8 % und neutropenische Infektionen bei 25,0 % der Patienten. Bei mit Isa-Kd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 19,2 % (Grad 3 bei 17,5 % und Grad 4 bei 1,7 %) der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 4,0 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 2,8 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 1,1 % und neutropenische Infektionen bei 1,7 % der Patienten. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 87,5 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 54,4 % der Patienten als auffälliger Laborwert (35,7 % mit Grad 3 und 18,6 % mit Grad 4) und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 12,5 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 2,3 % und neutropenische Infektionen bei 10,6 % der Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung ist das komplette Blutbild regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit Neutropenie sind auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen. Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen. Das Aufschieben einer SARCLISA-Dosis und die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) sind zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

- ⁽¹⁾ Hämatologische Laborwerte wurden nur als Nebenwirkungen bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllten.

Infektion

Infektionen, einschließlich Infektionen vom Grad ≥ 3 , überwiegend Pneumonien, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis, traten unter SARCLISA mit einer höheren Inzidenz auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, sind engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen und eine geeignete Standardtherapie ist einzuleiten.

Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sekundäre primäre Malignitäten

In ICARIA-MM wurden sekundäre primäre Malignitäten (*second primary malignancies*, SPMs) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,44 Monaten bei 10 Patienten (6,6 %), die mit Isa-Pd behandelt wurden, und bei 3 Patienten (2 %), die Pd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei sechs mit Isa-Pd und drei mit Pd behandelten Patienten um Hautkrebs, bei 3 mit Isa-Pd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs (wobei ein Patient zusätzlich Hautkrebs hatte) und bei einem mit Isa-Pd behandelten Patienten um eine hämatologische bösartige Erkrankung (myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des neuen Tumors fort, bis auf zwei mit Isa-Pd behandelte Patienten. Ein Patient entwickelte ein Melanom mit Metastasen und der andere Patient ein myelodysplastisches Syndrom. In der IKEMA-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,61 Monaten bei 18 Patienten (10,2 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 10 Patienten (8,2 %), die Kd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 13 Patienten (7,3 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (3,3 %), die mit Kd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 7 (4,0 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 6 (4,9 %) der mit Kd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs und bei einem mit Kd behandelten Patienten (0,8 %) um eine hämatologische bösartige Erkrankung (akute myeloische Leukämie). Bei einem

Patienten (0,6 %) im Isa-Kd-Arm war die Ätiologie des SPM unbekannt. Zwei Patienten (1,1 %) im Isa-Kd-Arm und ein Patient (0,8 %) im Kd-Arm wiesen sowohl Hautkrebs als auch andere solide Tumore als Hautkrebs auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort. Bei 3 (1,7 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 2 (1,6 %) der mit Kd behandelten Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn andere solide Tumore als Hautkrebs diagnostiziert. In der IMROZ-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,73 Monaten bei 42 Patienten (16,0 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (0,041 Ereignisse pro Patientenjahr), und bei 16 Patienten (8,8 %), die VRd erhielten (0,026 Ereignisse pro Patientenjahr), berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 22 Patienten (8,4 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 7 Patienten (3,9 %), die mit VRd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 17 (6,5 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 7 (3,9 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei 3 (1,1 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (1,1 %) Patienten, die VRd erhielten, handelte es sich um hämatologische bösartige Erkrankungen. Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort, bis auf jeweils einen Patienten in den beiden Behandlungsgruppen. SPMs mit Todesfolge wurden bei 6 Patienten (2,3 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (neuroendokrines Hautkarzinom, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Lunge, Kolorektalkarzinom und rektales Adenokarzinom), und bei 2 Patienten (1,1 %), die VRd erhielten (Metastasen im Peritoneum und Adenokarzinom des Kolons), berichtet. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 6,0 %. Ärzte sollen Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG (*International Myeloma Working Group*)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die Isatuximab erhalten haben, wurde über Fälle von Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Die Patienten sollen engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38 (*cluster of differentiation 38*), das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Diese Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test kann für mindestens 6 Monate nach der letzten Infusion von SARCLISA bestehen bleiben. Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, sind bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe zu bestimmen und ein Screening vorzunehmen. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung mit SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. Wurde bereits mit der Behandlung mit SARCLISA begonnen, ist die Blutbank darüber zu informieren. Patienten sind auf das theoretische Risiko einer Hämolyse zu überwachen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immundefixationsassays (IFE) detektiert werden könnte. Diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5). Diese Interferenz kann die Genauigkeit beim Bestimmen des kompletten Ansprechens (*Complete Response*, CR) bei einigen Patienten mit IgG-Kappa-Myelomprotein beeinflussen. Zweiundzwanzig Patienten im Isa-Pd-Arm, die die VGPR (*Very Good Partial Response*, sehr gutes partielles Ansprechen)-Kriterien mit nur geringer positiver Immundefixation erfüllten, wurden auf Interferenz untersucht. Serumproben dieser Patienten wurden mittels Massenspektrometrie untersucht, um das Isatuximab-Signal vom Signal des Myelom-M-Proteins zu trennen. Von den 27 Patienten im Isa-Kd-Arm, bei denen eine mögliche Interferenz identifiziert und die mittels Massenspektrometrie auf dem Sensitivitätsniveau des Immundefixationstests (25 mg/dl) untersucht wurden, zeigten 15 der non-

CR(*non-Complete Response*)-Patienten, laut unabhängigem Gremium (*Independent Response Committee*, ICR), kein nachweisbares residuales Myelom-M-Protein. Unter diesen 15 Patienten hatten 11 Patienten < 5 % Plasmazellen im Knochenmark. Dies deutet darauf hin, dass 11 (6,1 %) weitere der 179 mit Isa-Kd behandelten Patienten eine CR als bestes Ansprechen erzielt haben könnten, was eine mögliche CR-Rate von 45,8 % bedeuten würde (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten ≥ 85 Jahre vor (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Isatuximab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, entsprechend 0,1 mg/kg Körpergewicht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isatuximab hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid oder Carfilzomib oder Bortezomib oder Lenalidomid und umgekehrt.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen

Da das CD38-Protein auf der Oberfläche von Erythrozyten exprimiert wird, kann Isatuximab, ein Anti-CD38-Antikörper, Auswirkungen haben auf serologische Tests in Blutbanken durch potenziell falsch positive Reaktionen bei indirekten Antiglobulin-Tests (indirekte Coombs-Tests), Antikörper-Detektions(Screening)-Tests, Panels zur Antikörper-Identifikation sowie Anti-Human-Globulin(AHG)-Kreuzproben bei mit Isatuximab behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Isatuximab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden.

Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese und Immunfixationstests

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixationsassays (IFE) detektiert werden, die zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet werden, und könnte die Genauigkeit bei der Klassifikation des Ansprechens nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Isatuximab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Isatuximab von verbleibendem endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Isatuximab behandelt werden, müssen während der Behandlung und weitere 5 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren vor. Mit Isatuximab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist

bekannt, dass monoklonale Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazenta passieren. Die Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isatuximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die Konzentrationen kurz danach jedoch abnehmen. Ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Phase nach der Geburt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Für diesen konkreten Zeitraum muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Isatuximab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Anschließend könnte Isatuximab in der Stillzeit angewendet werden, falls klinisch erforderlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Mensch oder Tier vor, um potenzielle Auswirkungen auf die Fertilität bei Männern und Frauen zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3).

Hinsichtlich der anderen mit Isatuximab angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SARCLISA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl wurden von Patienten berichtet, die SARCLISA anwendeten, was beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist. Hinsichtlich der anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate zu ziehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In ICARIA-MM sind die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) Neutropenie (46,7 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (38,2 %), Pneumonie (30,9 %), Infektion der oberen Atemwege (28,3 %), Diarrhö (25,7 %) und Bronchitis (23,7 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 61,8 % der mit Isa-Pd behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (25,7 %) und febrile Neutropenie (6,6 %). Bei 7,2 % der mit Isa-Pd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung wurden für 7,9 % der mit Isa-Pd behandelten Patienten berichtet (Nebenwirkungen mit Todesfolge, die bei mehr als 1 % der Patienten auftraten, waren Pneumonie bei 1,3 % der Patienten und andere Infektionen bei 2,0 % der Patienten).

In IKEMA sind die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (45,8 %), Hypertonie (36,7 %), Diarrhö (36,2 %), Infektionen der oberen Atemwege (36,2 %), Pneumonie (28,8 %), Ermüdung/Fatigue (28,2 %), Dyspnoe (27,7 %), Schlaflosigkeit (23,7 %), Bronchitis (22,6 %) und Rückenschmerzen (22,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 59,3 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung ist Pneumonie (21,5 %). Bei 8,5 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung wurden für 3,4 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten berichtet (Nebenwirkungen mit Todesfolge, die bei mehr als 1 % der Patienten auftraten, waren Pneumonie und Herzinsuffizienz bei jeweils 1,1 % der Patienten).

In IMROZ sind die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) Diarrhö (54,8 %), periphere sensorische Neuropathie (54,4 %), Pneumonie (39,9 %), Katarakt (38,0 %), Obstipation (35,7 %), Ermüdung/Fatigue (34,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (34,2 %), periphere Ödeme (32,7 %), Neutropenie (30,0 % als Nebenwirkung), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (23,6 %), Schlaflosigkeit (22,4 %), COVID-19 (22,4 %), Rückenschmerzen (22,1 %), Bronchitis (22,1 %) und Asthenie (21,7 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 70,7 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Pneumonie (29,7 %, einschließlich COVID-19-Lungenentzündung). Nebenwirkungen mit Todesfolge während der Behandlung (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, *treatment emerging adverse events* [TEAEs] vom Grad 5) wurden bei 11 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten berichtet, einschließlich infektiöser TEAEs vom Grad 5 bei 6,5 % der Patienten. Bei 22,8 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden anhand der NCI *Common Toxicity Criteria* sowie den COSTART- und MedDRA-Begriffen beschrieben. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) und nach der Markteinführung berichtet.

Tabelle 4: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 244)	
			Alle Grade	Grad \geq 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^{a b}	Sehr häufig	34,8 %	27,9 %
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	40,2 %	3,3 %
	Bronchitis	Sehr häufig	20,9 %	3,7 %
	Herpes zoster	Häufig	2,5 %	0,4 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)^c	Hautkrebs	Häufig	4,9 %	1,6 %
	solider Tumor (Nicht- Hautkrebs)	Häufig	2,9 %	1,6 %
	hämatologische bösartige Erkrankung	Gelegentlich	0,4 %	0,4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	52,5 %	51,6 %
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	12,7 %	11,9 %
	febrile Neutropenie	Häufig	7,4 %	7,4 %
	Anämie	Häufig	6,1 %	4,5 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	–	–
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion ^d	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 244)	
			Alle Grade	Grad \geq 3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Sehr häufig	11,5 %	1,2 %
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	5,7 %	2,5 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	25,8 %	5,7 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	34,0 %	2,5 %
	Übelkeit	Sehr häufig	22,1 %	0 %
	Erbrechen	Sehr häufig	14,8 %	0,8 %
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Häufig	4,9 %	0 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^b	Sehr häufig	39,3 %	2,0 %

^a Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Pneumonie, Haemophilus-Pneumonie, Grippepneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, virale Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Haemophilus-Infektion, Lungeninfektion, Pilzpneumonie und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie.

^b Siehe „Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen“.

^c Basierend auf berichteten sekundären Primärtumoren während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.

^d Basierend auf Nebenwirkungen nach der Markteinführung.

Tabelle 5^a: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 177)	
			Alle Grade	Grad \geq 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^{b, c}	Sehr häufig	28,8 %	20,9 %
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	36,2 %	3,4 %
	Bronchitis	Sehr häufig	22,6 %	2,3 %
	Herpes zoster	Häufig	2,3 %	0,6 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)^d	Hautkrebs	Häufig	7,3 %	1,7 %
	solide Tumore (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	4,0 %	3,4 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig	5,1 %	4,5 %
	Neutropenie	Häufig	4,5 %	4,0 %
	Thrombozytopenie	Häufig	2,8 %	2,3 %

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 177)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
	Lymphopenie	Nicht bekannt	–	–
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion ^e	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	36,7 %	20,3 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	27,7 %	5,1 %
	Husten	Sehr häufig	19,8 %	0 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	36,2 %	2,8 %
	Erbrechen	Sehr häufig	15,3 %	1,1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	28,2 %	3,4 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^c	Sehr häufig	45,8 %	0,6 %

^a Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2020. Mediane Nachbeobachtungszeit: 20,73 Monate.

^b Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: atypische Pneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Grippepneumonie, Legionellen-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, virale Pneumonie und pulmonale Sepsis.

^c Siehe „Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen“.

^d Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023. Mediane Nachbeobachtungszeit: 56,61 Monate. Basierend auf berichteten sekundären Primärtumoren während des Behandlungszeitraums der Studie und während des Zeitraums nach der Behandlung.

^e Basierend auf Nebenwirkungen nach der Markteinführung.

Tabelle 6: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 336)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^a	Sehr häufig	34,2 %	24,1 %
	Bronchitis	Sehr häufig	22,6 %	3,0 %
	COVID-19	Sehr häufig	19,9 %	1,2 %
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Hautkrebs	Häufig	8,0 %	2,7 %
	solide Tumore (Nicht-Hautkrebs)	Häufig	5,7 %	3,6 %
	hämatologische bösartige Erkrankung	Gelegentlich	0,9 %	0,3 %
Erkrankungen des	Neutropenie	Sehr häufig	28,0 %	27,1 %

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (n = 336)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Sehr häufig	13,4 %	10,7 %
	Anämie	Häufig	6,3 %	2,7 %
	Lymphopenie	Nicht bekannt	–	–
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich	0,3 %	0,3 %
Augenerkrankungen	Katarakt	Sehr häufig	36,0 %	13,1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	56,8 %	8,3 %
	Erbrechen	Häufig	9,5 %	0,3 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	32,7 %	6,5 %
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	27,4 %	0,6 %

^a Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, COVID-19-Lungenentzündung, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Haemophilus-Pneumonie, Grippepneumonie, Klebsiellen-Pneumonie, Legionellen-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Pseudomonas-Pneumonie, Pneumonie durch Respiratorisches Synzytial-Virus, virale Pneumonie, pulmonale Sepsis und Tuberkulose. MedDRA 26.0.

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In ICARIA-MM wurden bei 58 der mit SARCLISA behandelten Patienten (38,2 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Bei allen Patienten, bei denen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftraten, traten diese während der 1. SARCLISA-Infusion auf. Bei 3 Patienten (2,0 %) traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auch bei der 2. Infusion und bei 2 Patienten (1,3 %) bei ihrer 4. Infusion auf. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden bei 3,9 %, Grad 2 bei 31,6 %, Grad 3 bei 1,3 % und Grad 4 bei 1,3 % der Patienten berichtet. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion klangen wieder ab und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 3 oder 4 waren unter anderem Dyspnoe, Hypertonie und Bronchospasmus.

Die Inzidenz von unterbrochenen Infusionen aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion betrug 28,9 %. Der mediane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Infusion betrug 55 Minuten. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde bei 2,6 % der Patienten im Isa-Pd-Arm berichtet

In IKEMA wurden bei 81 der mit Isa-Kd behandelten Patienten (45,8 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden bei 13,6 %, Grad 2 bei 31,6 % und Grad 3 bei 0,6 % der mit Isa-Kd behandelten Patienten berichtet. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion klangen wieder ab und bildeten sich in 73,8 % der Fälle bei Isa-Kd-Patienten am selben Tag und bei 2,5 % der Fälle bei Isa-Kd-Patienten in mehr als 2 Tagen zurück. Anzeichen und Symptome von Reaktionen im

Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 3 beinhalteten Dyspnoe und Hypertonie. Die Inzidenz für Patienten, bei denen die Isatuximab-Infusion aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion unterbrochen wurde, betrug 29,9 %. Der mediane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Isatuximab-Infusion betrug 63 Minuten. Die Behandlung mit Isatuximab wurde bei 0,6 % der Patienten aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abgesetzt.

In IMROZ wurden bei 63 der mit Isa-VRd behandelten Patienten (24,0 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 1 wurden bei 1,9 %, Grad 2 bei 21,3 %, Grad 3 bei 0,4 % und Grad 4 bei 0,4 % der mit Isa-VRd behandelten Patienten berichtet. Die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei allen Patienten am Tag der Infusion überwiegend während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 97,3 % der Patienten am selben Tag zurück. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 3 oder 4 waren Hypertonie, Bronchospasmus und Hypoxie. Die Inzidenz für Patienten, bei denen die Isatuximab-Infusion aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion unterbrochen wurde, betrug 20,9 %. Der mediane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Isatuximab-Infusion betrug 66,0 Minuten. Die Behandlung mit Isatuximab wurde bei 0,8 % der Patienten aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Infektionen

In ICARIA-MM betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 42,8 %. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad 3 bei 21,7 % der Patienten im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 16,1 % im Pd-Arm und vom Grad 4 bei 3,3 % der Patienten im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 2,7 % im Pd-Arm. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 2,6 % der Patienten im Isa-Pd-Arm berichtet im Vergleich zu 5,4 % im Pd-Arm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 3,3 % der Patienten im Isa-Pd-Arm berichtet im Vergleich zu 4,0 % im Pd-Arm. In IKEMA betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 38,4 %. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad 3 bei 15,8 % der Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 10,7 % im Kd-Arm und vom Grad 4 bei 3,4 % der Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 2,5 % im Kd-Arm. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 2,8 % der Patienten im Isa-Kd-Arm berichtet im Vergleich zu 4,9 % im Kd-Arm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 2,3 % der Patienten im Isa-Kd-Arm berichtet im Vergleich zu 0,8 % im Kd-Arm. In IMROZ betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 44,9 % im Isa-VRd-Arm und 38,1 % im VRd-Arm. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion mit einem Schweregrad 3 bei 25,1 % der Patienten im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 15,5 % im VRd-Arm. Eine Pneumonie vom Grad 4 trat bei 2,3 % der Patienten im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 3,9 % im VRd-Arm auf. Eine Pneumonie vom Grad 5 auf Basis des bevorzugten Begriffs trat bei 1,5 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und bei 1,1 % der Patienten im VRd-Arm auf. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 8,4 % der Patienten im Isa-VRd-Arm berichtet im Vergleich zu 9,4 % im VRd-Arm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 6,5 % der Patienten im Isa-VRd-Arm berichtet im Vergleich zu 4,4 % im VRd-Arm (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zum rezidierten und refraktären Multiplen Myelom wurde bei 2,0 % der Patienten über Herpes zoster berichtet. In ICARIA-MM betrug die Inzidenz für Herpes zoster 4,6 % im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 0,7 % im Pd-Arm, und in IKEMA betrug die Inzidenz 2,3 % im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 1,6 % im Kd-Arm. In klinischen Studien zum neu diagnostizierten Multiplen Myelom wurde bei 3,3 % der Patienten über Herpes zoster berichtet. In IMROZ betrug die Inzidenz für Herpes zoster 5,7 % im Isa-VRd-Arm im Vergleich zu 5,5 % im VRd-Arm.

Herzinsuffizienz

In IKEMA wurde Herzinsuffizienz (einschließlich Herzinsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz und Lungenödem) bei 7,3 % der Patienten im Isa-Kd-Arm (4,0 % vom Grad ≥ 3) und bei 6,6 % der Patienten im Kd-Arm (4,1 % vom Grad ≥ 3) berichtet. Schwerwiegende Herzinsuffizienz wurde bei 4,0 % der Patienten im Isa-Kd-Arm und bei 3,3 % der Patienten im Kd-Arm beobachtet. Herzinsuffizienz mit Todesfolge

unter der Behandlung wurde bei 1,1 % der Patienten im Isa-Kd-Arm berichtet, während kein Ereignis im Kd-Arm berichtet wurde (siehe die aktuelle Fachinformation für Carfilzomib).

Hämatologische Laborwerte

Tabelle 7: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason (ICARIA-MM)

Laborparameter	SARCLISA + Pomalidomid + Dexamethason n (%) (n = 152)			Pomalidomid + Dexamethason n (%) (n = 147)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenie	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymphopenie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Thrombozytopenie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.

Tabelle 8: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason (IKEMA)

Laborparameter	SARCLISA + Carfilzomib + Dexamethason % (n = 177)			Carfilzomib + Dexamethason % (n = 122)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	99,4	22,0	0	99,2	19,7	0
Neutropenie	54,8	17,5	1,7	43,4	6,6	0,8
Lymphopenie	94,4	52,0	16,9	95,1	43,4	13,9
Thrombozytopenie	94,4	18,6	11,3	87,7	15,6	8,2

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.

Tabelle 9: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erhielten im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (IMROZ und TCD13983)

Laborparameter	SARCLISA + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 336)			Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 181)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Anämie	99,1 %	15,8 %	0 %	97,8 %	16,0 %	0 %
Lymphopenie	96,1 %	45,5 %	18,5 %	92,3 %	37,6 %	15,5 %
Thrombozytopenie	94,6 %	16,7 %	14,6 %	84,5 %	19,3 %	8,3 %
Neutropenie	86,9 %	35,4 %	17,3 %	80,1 %	28,2 %	8,8 %

Der verwendete Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Bewertung der Laboruntersuchung während des jeweiligen Beobachtungszeitraums.

CTCAE-Version: 4.03.

Ältere Patienten

In der Gesamtpopulation der Teilnehmer an klinischen Studien mit SARCLISA waren 42,7 %

(763 Patienten) weniger als 65 Jahre, 43,2 % (772 Patienten) 65-74 Jahre und 14,1 % (252 Patienten) mindestens 75 Jahre alt. Zwischen älteren und jüngeren Patienten wurden Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet. TEAEs vom Grad ≥ 3 wurden bei 64,6 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 79,7 % der Patienten im Alter von 65-74 Jahren und bei 76,2 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. TEAEs vom Grad 5 wurden bei 5,5 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 7,5 % der Patienten im Alter von 65-74 Jahren und bei 12,3 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. Schwerwiegende TEAEs wurden bei 46,7 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 58,8 % der Patienten im Alter von 65-74 Jahren und bei 60,7 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet. TEAEs, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung führten, wurden bei 6 % der Patienten unter 65 Jahre, bei 14 % der Patienten im Alter von 65-74 Jahren und bei 15,5 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet.

In der IMROZ-Studie wurden keine TEAEs vom Grad 5 bei Patienten unter 65 Jahren berichtet, sie wurden bei 10,7 % der Patienten zwischen 65-74 Jahren und bei 13,2 % der Patienten ab 75 Jahren berichtet.

Immunogenität

In 9 klinischen Studien zum rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom (RRMM) mit Isatuximab als Monotherapie und in Kombinationstherapien, einschließlich ICARIA-MM und IKEMA (n = 1 023), betrug die Inzidenz von auf die Behandlung zurückzuführenden Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug antibodies*, ADA) < 2 %. Auswirkungen der ADA auf die Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Isatuximab wurden nicht beobachtet. In drei klinischen Studien zum neu diagnostizierten Multiplen Myelom (NDMM) mit Isatuximab in Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason, einschließlich IMROZ, reichte die Inzidenz für ADA von 8,7 % bis 21,6 %. In IMROZ konnten von den 263 Patienten mit NDMM, die mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, 253 auf das Vorhandensein von ADA ausgewertet werden. 22 Patienten (8,7 %) waren positiv auf behandlungsbedingte ADA, wobei die ADA-Antwort bei 21 Patienten als vorübergehend und bei 1 Patienten als unklar eingeschätzt wurde. Unter diesen 22 ADA-positiven Patienten wiesen 13 neutralisierende Antikörper (Inzidenz für neutralisierende Antikörper: 5,1 %) auf. In IMROZ wurde bei ADA-positiven Patienten ein Trend zu einer geringeren Exposition beobachtet. Bei Patienten mit ADA gegen Isatuximab wurden keine bedeutsamen Auswirkungen der ADA auf die Wirksamkeit von Isatuximab beobachtet. Aufgrund der kleinen Subgruppe von ADA-positiven Patienten können keine Schlussfolgerungen zur Sicherheit gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

In einer einarmigen Phase-II-Studie, die mit 67 pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie oder akuter myeloischer Leukämie durchgeführt wurde, wurden alle hinsichtlich der Sicherheit auswertbaren therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (*treatment emerging adverse events*, TEAE) vom Grad ≥ 3 bei 79,1 % der Patienten berichtet. Die häufigsten TEAE vom Grad ≥ 3 , die bei > 10 % der Patienten auftraten, umfassten febrile Neutropenie (41,8 %), septischen Schock (11,9 %) und Stomatitis (10,4 %). Die Zugabe von SARCLISA zu Standardchemotherapien veränderte nicht das erwartete Sicherheitsprofil, das bei Standardchemotherapien in dieser pädiatrischen Population beobachtet wurde, und entsprach dem Sicherheitsprofil von Isatuximab bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom in den Studien ICARIA-MM und IKEMA (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen von Isatuximab liegen nicht vor. In klinischen Studien wurden Dosen von Isatuximab von bis zu 20 mg/kg intravenös angewendet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit SARCLISA. Im Falle einer Überdosierung sind Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend alle geeigneten Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FC02.

Wirkmechanismus

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop des CD38-Rezeptors bindet. CD38 ist ein auf Zellen des Multiplen Myeloms stark exprimiertes transmembranes Glykoprotein.

In vitro wirkt Isatuximab mittels IgG-Fc-abhängiger Mechanismen, darunter antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP) und komplementabhängige Zytotoxizität (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Darüber hinaus kann Isatuximab auch den Tod von Tumorzellen durch Einleiten der Apoptose über einen Fc-unabhängigen Mechanismus auslösen.

In vitro blockiert Isatuximab die enzymatische Aktivität von CD38, welches die Synthese und Hydrolyse der zyklischen ADP-Ribose (cADPR), einem Calcium-mobilisierenden Stoff, katalysiert. Isatuximab hemmt die cADPR-Produktion aus extrazellulärem Nicotinamidadeninindinukleotid (NAD) in Zellen des Multiplen Myeloms.

In vitro kann Isatuximab in Abwesenheit von CD38-positiven Tumor-Zielzellen NK-Zellen aktivieren.

In vivo wurde im peripheren Blut von Patienten, die Isatuximab als Monotherapie erhielten, eine Abnahme der absoluten Anzahl von CD16⁺ und CD56⁺ NK-Zellen, CD19⁺ B-Zellen, CD4⁺ T-Zellen und T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) beobachtet.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom löste die SARCLISA-Monotherapie eine klonale Expansion des T-Zell-Rezeptor-Repertoires aus, was auf eine adaptive Immunantwort hindeutet.

Die Kombination aus Isatuximab und Pomalidomid verstärkt *in vitro* die Zelllyse von CD38-exprimierenden Zellen des Multiplen Myeloms durch Effektorzellen (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC) sowie durch direkte Elimination von Tumorzellen im Vergleich zu Isatuximab allein. *In-vivo*-Experimente an einem humanen Xenograft-Modell mit Zellen des Multiplen Myeloms in Mäusen zeigten, dass die Kombination aus Isatuximab und Pomalidomid zu einer verstärkten Antitumoraktivität führt im Vergleich zur Aktivität von Isatuximab oder Pomalidomid allein.

Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

ICARIA-MM (EFC14335)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von SARCLISA in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurden in ICARIA-MM (EFC14335), einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiples Myelom untersucht. Die Patienten hatten mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten, einschließlich Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), und zeigten eine Krankheitsprogression unter der vorangegangenen Therapie oder bis Tag 60 danach. Patienten mit primär refraktärer Erkrankung wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 307 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder SARCLISA in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd, 154 Patienten) oder Pomalidomid und Dexamethason (Pd, 153 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung in Zyklen von jeweils 28 Tagen durchgeführt, bis es zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kam. 10 mg/kg SARCLISA wurden im ersten Zyklus jede Woche, danach alle zwei Wochen als i. v. Infusion angewendet. 4 mg Pomalidomid wurden in jedem 28-tägigen Zyklus oral einmal täglich von Tag 1 bis Tag 21 eingenommen. Dexamethason (oral/intravenös) 40 mg (20 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre) wurde in jedem 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 angewendet.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, mit nur wenigen Ungleichgewichten. Das mediane Patientenalter betrug 67 Jahre (Bereich: 36-86), 19,9 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. 35,7 % der Patienten im Isatuximab-Arm und 45,1 % im Kontrollarm hatten einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) von 0, 53,9 % im Isatuximab-Arm bzw. 44,4 % im Kontrollarm einen Wert von 1 und 10,4 % im Isatuximab-Arm bzw. 10,5 % im Kontrollarm einen Wert von 2. 10,4 % der Patienten im Isatuximab-Arm bzw. 10,5 % im Kontrollarm begannen die Studie mit COPD oder Asthma in der Anamnese, und 38,6 % der Patienten im Isatuximab-Arm bzw. 33,3 % im Kontrollarm hatten eine Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min/1,73 m²). Das *International Staging System* (ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 37,5 % der Patienten bei I (41,6 % im Isatuximab-Arm und 33,3 % im Kontrollarm), bei 35,5 % der Patienten bei II (34,4 % im Isatuximab-Arm und 36,6 % im Kontrollarm) und bei 25,1 % der Patienten bei III (22,1 % im Isatuximab-Arm und 28,1 % im Kontrollarm). Insgesamt wiesen 19,5 % der Patienten (15,6 % im Isatuximab-Arm und 23,5 % im Kontrollarm) bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 12,1 % (9,1 % im Isatuximab-Arm und 15,0 % im Kontrollarm), 8,5 % (7,8 % im Isatuximab-Arm und 9,2 % im Kontrollarm) bzw. 1,6 % (0,6 % im Isatuximab-Arm und 2,6 % im Kontrollarm) der Patienten nachweisbar.

Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 3 (Bereich: 2-11). Alle Patienten erhielten zuvor einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid und 56,4 % der Patienten erhielten zuvor eine Stammzelltransplantation. Die Mehrheit der Patienten (92,5 %) waren refraktär gegenüber Lenalidomid, 75,9 % refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und 72,6 % refraktär sowohl gegenüber einem immunmodulatorischen Arzneimittel (*immunomodulatory imide drugs*, IMiD) als auch einem Proteasom-Inhibitor, während 59 % der Patienten im Rahmen der letzten Therapielinie refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 41,0 Wochen im Isa-Pd-Arm, während es 24,0 Wochen im Pd-Arm waren.

Das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt von ICARIA-MM. Die Verbesserung beim PFS bestand in einer Verringerung um 40,4 % für das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten im Isa-Pd-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 10 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt:

Tabelle 10: Wirksamkeit von SARCLISA in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	SARCLISA + Pomalidomid + Dexamethason n = 154	Pomalidomid + Dexamethason n = 153
Progressionsfreies Überleben^{a, b}		
Median (Monate) [95-%-Konfidenzintervall (KI)]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Hazard Ratio (HR) ^c [95-%-KI]	0,596 [0,436-0,814]	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^c	0,0010	
Gesamtansprechr^d		
Responder (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95-%-KI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Odds-Ratio vs. Komparator [exaktes 95-%-KI]	2,795 [1,715-4,562]	
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR) + komplettes Ansprechen (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Partielles Ansprechen (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR oder besser n (%) [95-%-KI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Odds-Ratio vs. Komparator [exaktes 95-%-KI]	5,026 [2,514-10,586]	
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	< 0,0001	
Ansprechdauer^{f *}		
Median in Monaten [95-%-KI] ^g	13,27 [10,612-NE]	11,07 [8,542-NE]

^a PFS-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Gremium (*Independent Response Committee*, IRC) auf Grundlage zentraler Laborwerte für das M-Protein und anhand zentral durchgeführter Auswertung von Röntgenaufnahmen nach Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG).

^b Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Beginn einer weiteren Anti-Myelomtherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten validierten Krankheitsbewertung ohne Progression zensiert, die vor dem Beginn einer weiteren Anti-Myelomtherapie (falls zutreffend) oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts stattgefunden hat, je nachdem, was zuerst eintraf.

^c Stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre gegenüber ≥ 75 Jahre) und Anzahl vorheriger Therapielinien (2 oder 3 gegenüber > 3) gemäß IRT (*interactive response technology*).

^d sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das IRC nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet.

^e Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.

^f Die Ansprechdauer wurde für Patienten bestimmt, die ein Ansprechen ≥ PR zeigten (93 Patienten im Isatuximab-Arm und 54 Patienten im Kontrollarm). Kaplan-Meier-Schätzungen der Ansprechdauer.

^g KI für Kaplan-Meier-Schätzungen werden berechnet mithilfe log/log-Transformation der Überlebensfunktion und Methoden von Brookmeyer und Crowley.

* Zeitpunkt des Datenschnitts: 11. Okt. 2018. Mediane Nachbeobachtungszeit: 11,60 Monate. HR < 1 favorisiert Isa-Pd-Arm.

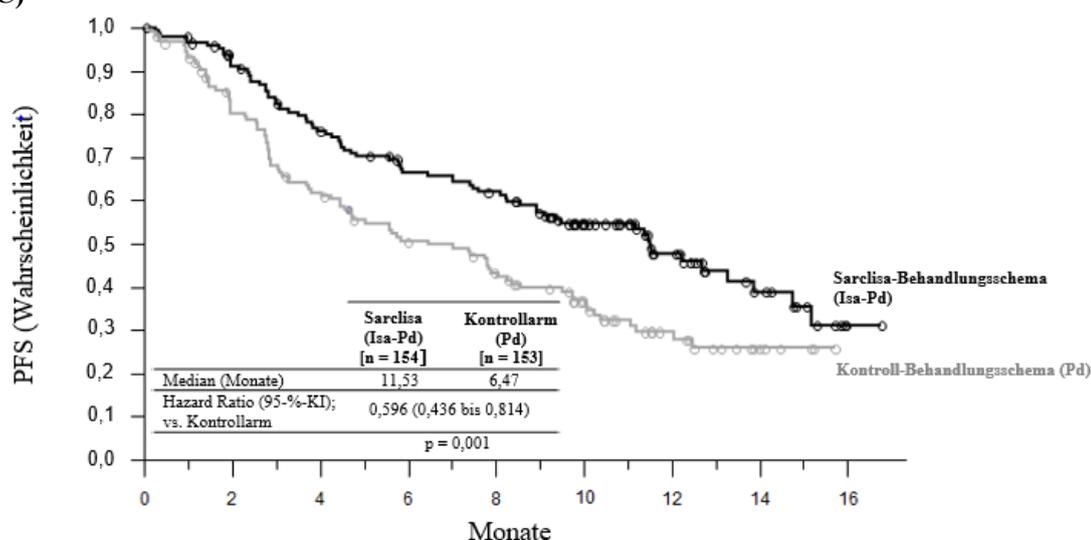
NE: Nicht erreicht

Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (zentrale Laborauswertungen) betrug das mediane PFS 7,49 Monate (95-%-KI: 2,628-n. b.[nicht berechenbar]) im Isa-Pd-Arm und 3,745 Monate (95-%-KI: 2,793-7,885) im Pd-Arm (HR = 0,655; 95-%-KI: 0,334-1,283). Verbesserungen beim PFS im Isa-Pd-Arm wurden auch beobachtet bei Patienten \geq 75 Jahre (HR = 0,479; 95-%-KI: 0,242-0,946), mit einem ISS-Stadium von III bei Aufnahme in die Studie (HR = 0,635; 95-%-KI: 0,363-1,110), mit einer anfänglichen Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95-%-KI: 0,297-0,847), mit $>$ 3 vorangegangenen Therapielinien (HR = 0,590; 95-%-KI: 0,356-0,977), bei Patienten, die in ihren vorausgehenden Therapien refraktär gegenüber Lenalidomid (HR = 0,593; 95-%-KI: 0,431-0,816) oder einem Proteasom-Inhibitor (HR = 0,578; 95-%-KI: 0,405-0,824) waren, und bei Patienten, die in der letzten Therapielinie vor Aufnahme in die Studie gegenüber Lenalidomid refraktär waren (HR = 0,601; 95-%-KI: 0,436-0,828).

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um auf die Wirksamkeit von Isa-Pd bei Patienten, die zuvor mit Daratumumab behandelt wurden, zu schließen (1 Patient im Isatuximab-Arm und kein Patient im Kontrollarm).

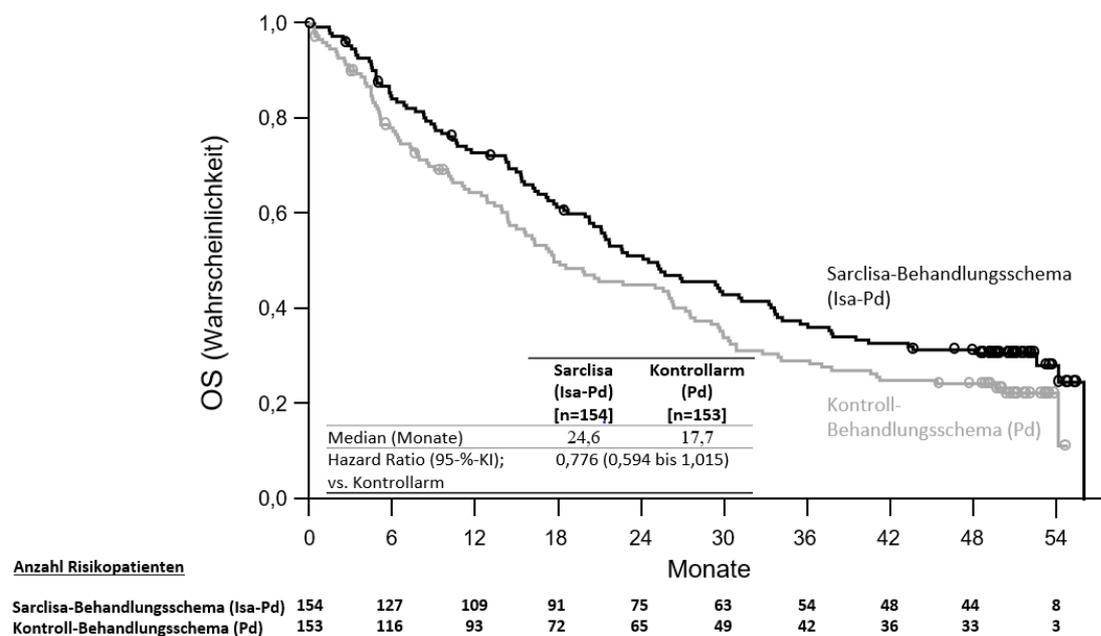
Die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen bei Respondern betrug 35 Tage im Isa-Pd-Arm im Vergleich zu 58 Tagen im Pd-Arm. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,44 Monaten war das finale mediane Gesamtüberleben 24,57 Monate im Isa-Pd-Arm und 17,71 Monate im Pd-Arm (HR = 0,776; 95-%-KI: 0,594 bis 1,015).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – ICARIA-MM (bewertet durch das IRC)



<u>Anzahl Risikopatienten</u>									
Sarclisa-Behandlungsschema (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Kontroll-Behandlungsschema (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des OS – ITT-Population – ICARIA-MM



Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023

In der Studie ICARIA-MM (EFC14335) wurde ein körperrgewichtsadaptiertes Volumen für die Isatuximab-Infusion genutzt. Das fixe Infusionsvolumen, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, wurde in der Studie TCD14079 Part B untersucht. Pharmakokinetische Simulationen bestätigten nur minimale Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen der Anwendung des Injektionsvolumens auf Basis des Körpergewichts des Patienten und dem fixen Volumen von 250 ml (siehe Abschnitt 5.2). In der Studie TCD14079 Part B wurden keine neuen Sicherheitssignale oder Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu ICARIA-MM festgestellt.

IKEMA (EFC15246)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von SARCLISA in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wurden in IKEMA (EFC15246), einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom untersucht. Die Patienten hatten eine bis drei vorangegangene Therapien erhalten. Patienten mit primär refraktärer Erkrankung, Patienten, die zuvor Carfilzomib erhalten hatten oder die refraktär gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern waren, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 302 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert, um entweder SARCLISA in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd, 179 Patienten) oder Carfilzomib und Dexamethason (Kd, 123 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung in Zyklen von jeweils 28 Tagen durchgeführt, bis es zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kam. 10 mg/kg SARCLISA wurden im ersten Zyklus jede Woche, danach alle zwei Wochen als i. v. Infusion angewendet. Carfilzomib wurde im ersten Zyklus an den Tagen 1 und 2 in einer Dosis von 20 mg/m² und an den Tagen 8, 9, 15 und 16 in einer Dosis von 56 mg/m² sowie in den darauffolgenden 28-tägigen Zyklen an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in einer Dosis von 56 mg/m² als i. v. Infusion gegeben. 20 mg Dexamethason (i. v. an den Tagen einer Isatuximab- und/oder Carfilzomib-Infusion, oral an den anderen Tagen) wurde in jedem 28-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 angewendet.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 64 Jahre (Bereich: 33-90), 8,9 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. 53,1 % der Patienten im Isa-Kd-Arm und 59,3 % im Kd-Arm hatten einen ECOG-PS von 0, 40,8 % im Isa-Kd-Arm bzw. 36,6 % im Kd-Arm einen Wert von 1, 5,6 % im Isa-Kd-Arm bzw. 4,1 % im Kd-Arm einen Wert von 2 und 0,6 % im Isa-Kd-Arm bzw. 0 %

im Kd-Arm einen Wert von 3. Der Anteil an Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) betrug 24,0 % im Isa-Kd-Arm bzw. 14,6 % im Kd-Arm. Das *International Staging System*(ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 53,0 % der Patienten bei I, bei 31,1 % der Patienten bei II und bei 15,2 % der Patienten bei III. Das *Revised-ISS*(R-ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 25,8 % der Patienten bei I, bei 59,6 % der Patienten bei II und bei 7,9 % der Patienten bei III. Insgesamt wiesen 24,2 % der Patienten bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 11,3 %, 13,9 % bzw. 2,0 % der Patienten nachweisbar. Darüber hinaus wurde bei 42,1 % der Patienten ein 1q21 Zugewinn (gain(1q21)) festgestellt.

Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 2 (Bereich: 1-4), wobei 44,4 % der Patienten eine vorherige Therapielinie erhalten hatten. Insgesamt hatten 89,7 % der Patienten zuvor Proteasom-Inhibitoren, 78,1 % zuvor immunmodulatorische Arzneimittel (darunter 43,4 % mit Lenalidomid vorbehandelte Patienten) und 61,3 % der Patienten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Insgesamt waren 33,1 % der Patienten refraktär gegenüber vorherigen Proteasom-Inhibitoren, 45,0 % refraktär gegenüber vorherigen immunmodulatorischen Arzneimitteln (darunter 32,8 %, die refraktär gegenüber Lenalidomid waren) und 20,5 % refraktär sowohl gegenüber einem Proteasom-Inhibitor als auch einem immunmodulatorischen Arzneimittel.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 80,0 Wochen im Isa-Kd-Arm, während es 61,4 Wochen im Kd-Arm waren.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt von IKEMA. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,73 Monaten zeigte die primäre Analyse des PFS eine statistisch signifikante Verbesserung beim PFS, die in einer Verringerung um 46,9 % für das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu Patienten im Kd-Arm bestand.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 11 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OS sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt:

Tabelle 11: Wirksamkeit von SARCLISA in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	SARCLISA + Carfilzomib + Dexamethason n = 179	Carfilzomib + Dexamethason n = 123
Progressionsfreies Überleben^a		
Median (Monate)	NE	19,15
[95%-Konfidenzintervall (KI)]	[NE-NE]	[15,77-NE]
Hazard Ratio (HR) ^b [99%-KI]	0,531 [0,318-0,889]	
p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^b	0,0013	
Gesamtansprechrates^c		
Responder (sCR+CR+VGPR+PR)	86,6 %	82,9 %
[95%-KI] ^d	[0,8071-0,9122]	[0,7509-0,8911]
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,3859	
Komplettes Ansprechen (CR)	39,7 %	27,6 %
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	33,0 %	28,5 %

Endpunkt	SARCLISA + Carfilzomib + Dexamethason n = 179	Carfilzomib + Dexamethason n = 123
Partielles Ansprechen (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR oder besser (sCR+CR+VGPR) [95-%-KI] ^d p-Wert (stratifiziert nach Cochran- Mantel-Haenszel) ^{b, c}	72,6 % [0,6547-0,7901]	56,1 % [0,4687-0,6503]
CR ^f [95-%-KI] ^d	39,7 % [0,3244-0,4723]	27,6 % [0,1996-0,3643]
Minimale Resterkrankung(MRD)- Negativitätsrate ^g [95-%-KI] ^d p-Wert (stratifiziert nach Cochran- Mantel-Haenszel) ^{b, c}	29,6 % [0,2303-0,3688]	13,0 % [0,0762-0,2026]
Ansprechdauer ^h * (PR oder besser) Median in Monaten [95-%-KI] ⁱ Hazard Ratio (HR) ^b [95-%-KI]	NE [NE-NE]	NE [14,752-NE]
	0,425 [0,269-0,672]	

^a PFS-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Gremium (*Independent Response Committee, IRC*) auf Grundlage zentraler Laborwerte für das M-Protein und anhand zentral durchgeführter Auswertung von Röntgenaufnahmen nach Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)*.

^b Stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien (1 gegenüber > 1) und R-ISS (I oder II gegenüber III gegenüber nicht klassifiziert) gemäß IRT.

^c sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das IRC nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet.

^d Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.

^e Nomineller p-Wert.

^f Die CR wird mit der finalen Analyse beurteilt.

^g Auf Basis einer Sensitivitätsgrenze von 10^{-5} gemäß NGS in der ITT-Population.

^h Auf Basis der Responder in der ITT-Population. Kaplan-Meier-Schätzungen der Ansprechdauer.

ⁱ KI für Kaplan-Meier-Schätzungen werden berechnet mithilfe log/log-Transformation der Überlebensfunktion und Methoden von Brookmeyer und Crowley.

* Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2020. Mediane Nachbeobachtungszeit: 20,73 Monate. HR < 1 favorisiert Isa-Kd-Arm.

NE: Nicht erreicht.

Verbesserungen beim PFS im Isa-Kd-Arm wurden beobachtet bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (zentrale Laborauswertung, HR = 0,724; 95-%-KI: 0,361-1,451), mit der Chromosomenanomalie gain(1q21) (HR = 0,569; 95-%-KI: 0,330-0,981), ≥ 65 Jahre (HR = 0,429; 95-%-KI: 0,248-0,742), mit anfänglicher eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95-%-KI: 0,113-0,660), mit > 1 vorangegangenen Therapielinie (HR = 0,479; 95-%-KI: 0,294-0,778), mit einem ISS-Stadium von III bei Aufnahme in die Studie (HR = 0,650; 95-%-KI: 0,295-1,434) und bei Patienten, die refraktär gegenüber Lenalidomid in ihrer vorausgegangenen Therapie waren (HR = 0,598; 95-%-KI: 0,339-1,055).

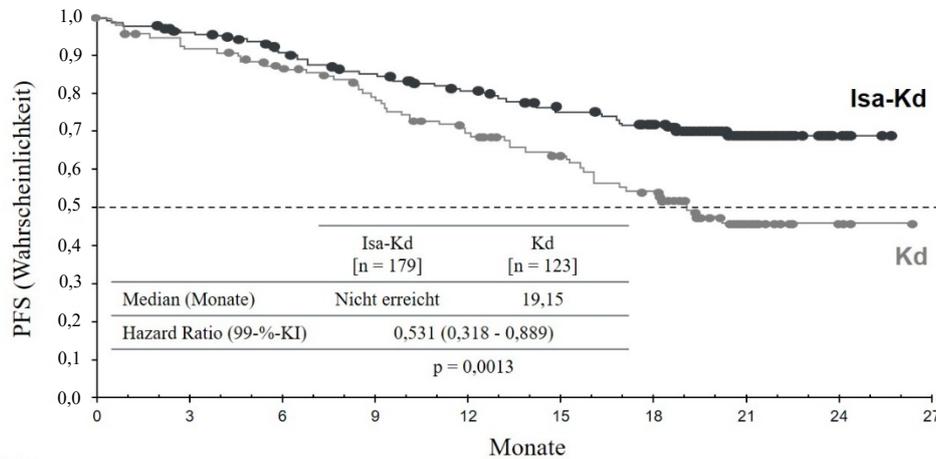
In der Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung für weitere Anti-Myelomtherapien wurde das mediane PFS im Isa-Kd-Arm nicht erreicht (NE) im Vergleich zu 19,0 Monaten (95-%-KI: 15,38 bis NE) im Kd-Arm (HR = 0,572; 99-%-KI: 0,354-0,925, p = 0,0025).

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um auf die Wirksamkeit von Isa-Kd bei Patienten, die zuvor mit Daratumumab behandelt wurden, zu schließen (1 Patient im Isatuximab-Arm und kein Patient im Kontrollarm).

Die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen betrug 1,08 Monate im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 1,12 Monaten im Kd-Arm. Die mediane Dauer bis zur nächsten Anti-Myelombehandlung betrug

43,99 Monate im Isa-Kd-Arm und 25,00 Monate im Kd-Arm (HR = 0,583; 95-%-KI: 0,429-0,792).

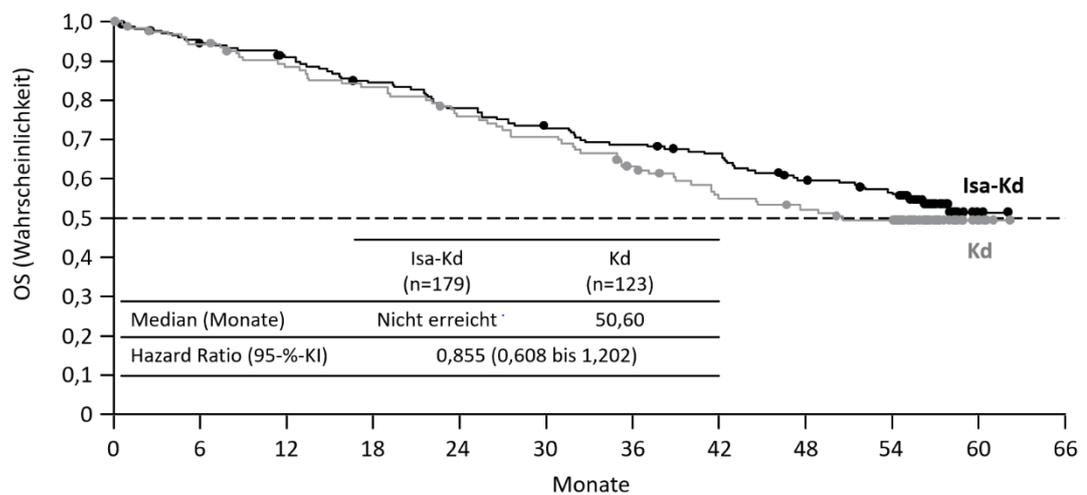
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – IKEMA (bewertet durch das IRC)



Anzahl Risikopatienten		Monate									
Isa-Kd	179	164	151	136	124	110	100	36	5	0	
Kd	123	108	99	85	72	61	50	19	6	0	

Zeitpunkt des Datenschnitts = 07. Februar 2020.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven des OS – ITT-Population – IKEMA



Anzahl Risikopatienten		Monate											
Isa-Kd	179	166	157	145	134	124	117	111	97	90	6	0	
Kd	123	114	106	100	89	83	72	61	56	52	6	0	

Zeitpunkt des Datenschnitts: 07. Februar 2023

Unter den Patienten mit einer anfänglichen eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² wurde ein komplettes renales Ansprechen (≥ 60 ml/min/1,73 m² bei ≥ 1 Untersuchung nach Studienbeginn) bei 52,0 % (13/25) der Patienten im Isa-Kd-Arm und bei 30,8 % (4/13) der Patienten im Kd-Arm beobachtet. Ein anhaltendes komplettes renales Ansprechen (≥ 60 Tage) trat bei 32,0 % (8/25) der Patienten im Isa-Kd-Arm und bei 7,7 % (1/13) der Patienten im Kd-Arm auf. Bei den 4 Patienten im Isa-Kd-Arm und den 3 Patienten im Kd-Arm mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn (eGFR [MDRD] > 15 bis < 30 ml/min/1,73 m²) zeigten 100 % der Patienten im Isa-Kd-Arm und 33,3 % der Patienten im Kd-Arm ein minimales renales Ansprechen (≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m² bei ≥ 1 Untersuchung nach Studienbeginn).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43,96 Monaten zeigte die finale PFS-Analyse ein medianes PFS von 35,65 Monaten für den Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 19,15 Monaten für den Kd-

Arm mit einer *Hazard Ratio* von 0,576 (95,4%-KI: 0,418 bis 0,792). Das endgültige vollständige Ansprechen, das mithilfe eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays (Sebia Hydrashift) bestimmt wurde (siehe Abschnitt 4.5), betrug 44,1 % im Isa-Kd-Arm im Vergleich zu 28,5 % im Kd-Arm, mit einem Odds-Ratio von 2,094 (95%-KI: 1,259 bis 3,482, deskriptiv $p = 0,0021$). Bei 26,3 % der Patienten im Isa-Kd-Arm wurden sowohl MRD-Negativität als auch CR erfüllt, verglichen mit 12,2 % im Kd-Arm, mit einem Odds-Ratio von 2,571 (95%-KI: 1,354 bis 4,882, deskriptiv $p = 0,0015$).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,61 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben im Isa-Kd-Arm nicht erreicht (95%-KI: 52,172-NE) und betrug 50,60 Monate im Kd-Arm (95%-KI: 38,932-NE) (HR = 0,855; 95%-KI: 0,608-1,202).

Neu diagnostiziertes Multiples Myelom

IMROZ (EFC12522)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von SARCLISA in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurden in IMROZ (EFC12522), einer multizentrischen, internationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (NDMM) untersucht, für die eine Stammzelltransplantation nicht geeignet war. Patienten über 80 Jahre sowie Patienten mit Begleiterkrankungen, die Transplantationsverfahren bei Patienten mit NDMM nach Einschätzung des Prüfarztes nicht zulassen (z. B. Lungen- oder koronare Herzerkrankung), waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 446 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert, um entweder SARCLISA in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd, 265 Patienten) oder Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd, 181 Patienten) zu erhalten. In beiden Gruppen wurde die Behandlung während der Induktionsphase in 4 Zyklen von jeweils 42 Tagen verabreicht. Nach Abschluss von Zyklus 4 traten die Patienten in die kontinuierliche Phase der Behandlung ein, die ab Zyklus 5 in 28-tägigen Zyklen verabreicht wurde, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kam. Während der kontinuierlichen Behandlungsphase erhielten die Patienten im Isa-VRd-Arm SARCLISA in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Isa-Rd), und Patienten im VRd-Arm erhielten Lenalidomid und Dexamethason (Rd).

In der Induktionsphase (Zyklus 1 bis 4, 42-tägige Zyklen) wurde 10 mg/kg SARCLISA als i. v. Infusion an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 im ersten Zyklus und an Tag 1, 15 und 29 in Zyklus 2 bis Zyklus 4 verabreicht. Bortezomib wurde an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 jedes Zyklus in einer Dosis von 1,3 mg/m² subkutan verabreicht. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg/Tag von Tag 1 bis 14 und von Tag 22 bis 35 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason (i. v. an den Tagen der Isatuximab-Infusionen und oral an den anderen Tagen) wurde in einer Dosis von 20 mg/Tag an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 jedes Zyklus und bei Patienten ab 75 Jahren an den Tagen 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32 jedes Zyklus verabreicht.

Während der kontinuierlichen Behandlungsphase (ab Zyklus 5, 28-tägige Zyklen) wurde 10 mg/kg SARCLISA als i. v. Infusion an Tag 1 und 15 von Zyklus 5 bis 17 und ab Zyklus 18 an Tag 1 verabreicht. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg/Tag von Tag 1 bis 21 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason (i. v. an den Tagen der Isatuximab-Infusionen und oral an den anderen Tagen) wurde in einer Dosis von 20 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus verabreicht.

Insgesamt waren zu Studienbeginn Demografie- und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das mediane Patientenalter betrug 72 Jahre (Bereich: 60-80), 26 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 46,4 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 43,6 % im VRd-Arm hatten einen ECOG-PS von 0, 42,3 % im Isa-VRd-Arm bzw. 45,9 % im VRd-Arm einen Wert von 1, 10,9 % im Isa-VRd-Arm bzw. 10,5 % im VRd-Arm einen Wert von 2, und 0,4 % im Isa-VRd-Arm bzw. 0 % im VRd-Arm einen Wert von 3. Der Anteil an Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) betrug 24,9 % im Isa-VRd-Arm bzw. 34,3 % im VRd-Arm. Das *Revised International Staging System* (R-ISS)-Stadium bei Aufnahme in die Studie lag bei 24,9 % der Patienten bei I, bei 61,5 % der Patienten bei II und bei 10,2 % der Patienten bei III. Insgesamt wiesen 15,1 % der

Patienten bei Aufnahme in die Studie Hochrisiko-Chromosomenanomalien auf: del(17p), t(4;14) und t(14;16) waren entsprechend bei 5,7 %, 7,9 % bzw. 1,9 % der Patienten nachweisbar. Darüber hinaus war 1q21+ bei 35,8 % der Patienten vorhanden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 53,2 Monate im Isa-VRd-Arm, während es 31,3 Monate im VRd-Arm waren.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt von IMROZ. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,73 Monaten zeigte die geplante zweite Zwischenanalyse des PFS eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, die in einer Verringerung des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten im Isa-VRd-Arm um 40,4 % im Vergleich zu Patienten im VRd-Arm bestand.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 12 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 5 dargestellt:

Tabelle 12*: Wirksamkeit von SARCLISA in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	SARCLISA + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason n = 265	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason n = 181
Progressionsfreies Überleben^a Median (Monate) [95-%-Konfidenzintervall (KI)] Hazard Ratio (HR) ^b [98,5-%-KI] p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^b	NE [NE-NE]	54,34 [45,21-NE]
	0,596 [0,406-0,876] 0,0009	
Komplettes Ansprechen oder besser (sCR und CR) [95-%-KI] ^c p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test) ^b	74,7 % [0,6904-0,7984]	64,1 % [0,5664-0,7107]
	0,0160	
Minimale Resterkrankung(MRD)- Negativitätsrate^d und CR [95-%-KI] ^c p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	55,5 % [0,4927-0,6155]	40,9 % [0,3365-0,4842]
	0,0026	
Gesamtansprechrates^e Responder (sCR+CR+VGPR+PR) [95-%-KI] ^c	91,3 % [0,8726-0,9442]	92,3 % [0,8736-0,9571]
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)	10,9 %	5,5 %
Komplettes Ansprechen (CR)	63,8 %	58,6 %
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	14,3 %	18,8 %
Partielles Ansprechen (PR)	2,3 %	9,4 %

^a PFS-Ergebnisse wurden bewertet durch ein unabhängiges Gremium (*Independent Response Committee, IRC*) auf Grundlage zentraler Laborwerte für das M-Protein und anhand zentral durchgeführter Auswertung von Röntgenaufnahmen nach Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)*.

^b Stratifiziert nach Alter (< 70 Jahre gegenüber ≥ 70 Jahre) und *Revised International Staging System (R-ISS)*-Stadium (I oder II gegenüber III oder nicht klassifiziert) gemäß IRT.

^c Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode.

^d Auf Basis einer Sensitivitätsgrenze von 10^{-5} gemäß NGS in der ITT-Population.

^e sCR, CR, VGPR und PR wurden durch das IRC nach Ansprechkriterien der IMWG bewertet. Die Ergebnisse sollten deskriptiv interpretiert werden.

* Zeitpunkt des Datenschnitts: 26. September 2023. Mediane Nachbeobachtungszeit: 59,73 Monate.

NE: Nicht erreicht

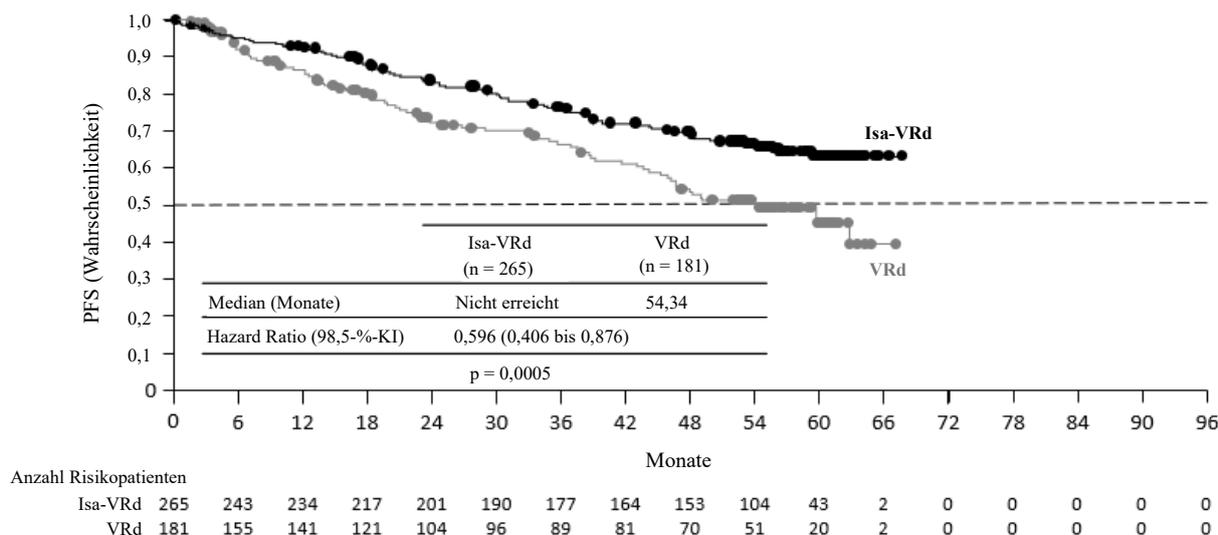
Eine Verbesserung beim PFS im Isa-VRd-Arm wurde durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt und in den meisten Subgruppen der Patienten beobachtet, einschließlich Patienten mit der Chromosomenanomalie 1q21+ (HR = 0,407; 95%-KI: 0,253 bis 0,653), ≥ 70 Jahre (HR = 0,671; 95%-KI: 0,463 bis 0,972), mit anfänglicher eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,63; 95%-KI: 0,371 bis 1,068) und bei Patienten mit einem ECOG-PS > 1 (HR = 0,606; 95%-KI: 0,246 bis 1,493).

Eine MRD-Negativität gemäß NGS (Sensitivitätsgrenze 10^{-5}) wurde bei 58,1 % der Patienten im Isa-VRd-Arm mit einer medianen Zeit bis zur ersten MRD-Negativität gemäß NGS von 196,5 Tagen (Bereich: 87-1 834) erreicht. Im VRd-Arm wurde eine MRD-Negativität gemäß NGS (Sensitivitätsgrenze 10^{-5}) bei 43,6 % der Patienten mit einer medianen Zeit bis zur ersten MRD-Negativität gemäß NGS von 197,0 Tagen (Bereich: 107-1 512) erreicht.

Eine über mindestens 12 Monate anhaltende MRD-Negativität gemäß NGS wurde bei 46,8 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 24,3 % der Patienten im VRd-Arm festgestellt.

Die mediane Zeit bis zur Progression wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 59,70 Monate (95%-KI: 48,164 bis NE) (HR = 0,414; 95%-KI: 0,286 bis 0,598). Die mediane Ansprechdauer wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 58,25 Monate (95%-KI: 44,583 bis NE). Die mediane Dauer bis zum ersten Ansprechen betrug 1,51 Monate im Isa-VRd-Arm und 1,48 Monate im VRd-Arm. Im Isa-VRd-Arm setzten 52,1 % der Patienten die Studienbehandlung ab, 14,3 % aufgrund von Krankheitsprogression. Im VRd-Arm setzten 75,7 % der Patienten die Studienbehandlung ab, 37 % aufgrund von Krankheitsprogression. Die mediane Dauer bis zur nächsten Anti-Myelombehandlung wurde im Isa-VRd-Arm nicht erreicht und betrug im VRd-Arm 63,57 Monate (HR = 0,376; 95%-KI: 0,265 bis 0,534). Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Auf Basis der deskriptiven Analyse der Daten zum Gesamtüberleben waren 26 % der Patienten im Isa-VRd-Arm und 32,6 % der Patienten im VRd-Arm verstorben (HR = 0,776; 99,97%-KI: 0,407 bis 1,48).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des PFS – ITT-Population – IMROZ (bewertet durch das IRC)



Zeitpunkt des Datenschnitts: 26. September 2023

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SARCLISA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen Neoplasien in hämatopoetischen und lymphatischen Geweben gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Eine einarmige Phase-II-Studie mit 67 pädiatrischen Patienten wurde in 3 separaten Krankheitskohorten durchgeführt. Neunundfünfzig Patienten mit rezidivierender oder refraktärer T-akuter lymphatischer Leukämie (T-ALL, 11 Patienten), B-akuter lymphatischer Leukämie (B-ALL, 25 Patienten) und akuter myeloischer Leukämie (AML, 23 Patienten) waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Bei Patienten mit T-ALL und B-ALL bestand die Behandlung aus einem Induktionszyklus und einem Konsolidierungszyklus. Bei Patienten mit AML bestand die Behandlung aus bis zu zwei Induktionszyklen. Das mediane Alter betrug 8 Jahre (Bereich: 17 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten wurden mit SARCLISA in Kombination mit Standardchemotherapien (z. B. Antimetaboliten, Anthrazyklinen und Alkylanzien) behandelt. Bei der Zwischenanalyse erreichte die komplette Ansprechrate (der primäre Wirksamkeitsendpunkt, definiert als komplettes Ansprechen, CR oder komplettes Ansprechen mit unvollständiger peripherer Erholung, CRi) nicht den vordefinierten statistischen Grenzwert in den 3 Kohorten mit 52,0 % der B-ALL-Patienten, 45,5 % der T-ALL-Patienten und 60,9 % der AML-Patienten, die ein komplettes Ansprechen erreichten (CR + CRi). Die Studie wurde nach der vordefinierten Zwischenanalyse beendet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Isatuximab wurde bei 476 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die Isatuximab als intravenöse Infusion entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten und mit Dosen zwischen 1 und 20 mg/kg behandelt wurden. Die Anwendung von Isatuximab erfolgte entweder einmal wöchentlich, oder alle 2 Wochen, oder 8 Wochen lang alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen, oder 4 Wochen lang wöchentlich und anschließend alle 2 Wochen.

Isatuximab weist eine nicht lineare Pharmakokinetik mit Zielstruktur-vermittelter Arzneimittel-disposition aufgrund seiner Bindung an den CD38-Rezeptor auf.

Die Isatuximab-Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve während des Dosierungsintervalls [*area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval*, AUC]) nimmt bei einer Dosis von 1 bis 20 mg/kg und einer Anwendung alle 2 Wochen mehr als dosisproportional zu, während bei Dosen von 5 bis 20 mg/kg, die 4 Wochen lang wöchentlich und

anschließend alle 2 Wochen gegeben werden, die Exposition proportional zur Dosis ansteigt. Dies ist zurückzuführen auf die intensive Beteiligung der nicht linearen Zielstruktur-vermittelten Clearance an der Gesamtclearance bei Dosen unter 5 mg/kg, die bei höheren Dosen vernachlässigbar wird. Nachdem 10 mg/kg Isatuximab 4 Wochen lang wöchentlich und anschließend alle 2 Wochen gegeben wurden, betrug der mediane Zeitraum zum Erreichen des Steady State 18 Wochen, mit einer 3,1-fachen Akkumulation. In ICARIA-MM, einer klinischen Studie, bei der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten, betrug die mittlere (CV %) geschätzte maximale Plasmakonzentration C_{max} und AUC im Steady State 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0 %) bzw. 72 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,7 %). Obgleich der Wechsel des körperrgewichtsadaptierten Infusionsvolumens von Isatuximab zur Methode mit fixem Infusionsvolumen in einer Änderung der t_{max} resultierte, hatte die Änderung nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik mit vergleichbaren simulierten C_{max} -Werten im Steady State (283 $\mu\text{g/ml}$ vs. 284 $\mu\text{g/ml}$) sowie C_{trough} -Werten nach 4 Wochen (119 $\mu\text{g/ml}$ vs. 119 $\mu\text{g/ml}$), bezogen auf einen Patienten mit medianem Körpergewicht (76 kg). Auch bei Patienten anderer Gewichtsklassen waren C_{max} und C_{trough} vergleichbar. In IKEMA, einer klinischen Studie, bei der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason erhielten, betrug die mittlere (CV %) geschätzte maximale Plasmakonzentration C_{max} und AUC im Steady State 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9 %) bzw. 152 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,8 %). In IMROZ, einer klinischen Studie, bei der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erhielten, betrug die mittlere (CV %) geschätzte maximale Plasmakonzentration C_{max} und AUC_{2Wochen} im Steady State 494 $\mu\text{g/ml}$ (25,5 %) bzw. 119 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31,8 %). Die Expositionsparameter der Studien IMROZ und TCD13983 stimmten überein.

Bei ADA-positiven Patienten mit NDMM in IMROZ wurde ein Trend hin zu einer geringeren Exposition beobachtet, mit einem geometrischen Mittelwertverhältnis von 0,82 (ADA-positiv vs. ADA-negativ) bzw. 0,70 für die kumulative AUC über die ersten 4 Behandlungswochen (AUC_{4W}) und C_{trough} nach 4 Wochen (CT_{4W}). Da die ADA-Kinetik jedoch vorübergehend war und hauptsächlich zu Beginn (d. h. im ersten Monat) der Behandlung mit Isatuximab auftrat, blieb die mittlere lineare Clearance im Steady State zwischen ADA-positiven und ADA-negativen Patienten vergleichbar.

Die gemeinsame Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid oder von Isatuximab und Carfilzomib oder von Isatuximab und Bortezomib und Lenalidomid beeinflusste nicht deren Pharmakokinetik.

Verteilung

Das geschätzte Gesamtverteilungsvolumen von Isatuximab beträgt 8,75 l.

Verstoffwechslung

Es ist zu erwarten, dass Isatuximab als großes Protein durch nicht sättigbare, proteolytische katabole Prozesse verstoffwechselt wird.

Elimination

Isatuximab wird über zwei parallele Abläufe eliminiert, und zwar über einen nicht linearen Zielstruktur-vermittelten Weg, vornehmlich bei niedrigen Konzentrationen, und einen nicht spezifischen linearen Weg, der bei höheren Konzentrationen vorherrscht. Im Bereich therapeutischer Plasmakonzentrationen überwiegt der lineare Weg, der mit der Zeit um 50 % abnimmt bis auf einen Steady-State-Wert von 9,55 ml/h (0,229 l/Tag). Die damit einhergehende terminale Halbwertszeit beträgt 28 Tage.

Besondere Patientengruppen

Alter

Populationspharmakokinetische Analysen von 476 Patienten im Alter von 36 bis 85 Jahren zeigten vergleichbare Expositionen gegenüber Isatuximab bei Patienten < 75 Jahre (n = 406) im Vergleich zu Patienten ≥ 75 Jahre (n = 70).

Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse von 207 weiblichen (43,5 %) und 269 männlichen (56,5 %) Patienten zeigte keine klinisch bedeutsame Auswirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Isatuximab.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populationspharmakokinetische Analyse von 377 Kaukasiern (79 %), 25 Asiaten (5 %), 18 Personen mit schwarzer Hautfarbe (4 %) und 33 Angehörigen anderer Ethnien (7 %) zeigte keine klinisch bedeutsame Auswirkung der Ethnie auf die Pharmakokinetik von Isatuximab.

Gewicht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 476 Patienten nimmt die Clearance von Isatuximab mit zunehmendem Körpergewicht zu, was eine körperlsgewichtsbasierte Dosierung unterstützt.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Isatuximab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Von den in den populationspharmakokinetischen Analysen eingeschlossenen 476 Patienten wiesen 65 Patienten eine leichte Leberfunktionsstörung auf (Gesamtbilirubin > 1- bis 1,5-Fache der oberen Normgrenze [*Upper limit of normal*, ULN] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN) und 1 Patient wies eine mittelschwere Leberfunktionsstörung auf (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Fache der ULN und beliebige AST). Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Isatuximab. Ob eine mittelschwere (Gesamtbilirubin > 1,5-Fache bis 3-Fache der ULN und beliebige AST) und schwere Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3-Fache der ULN und beliebige AST) Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Isatuximab hat, ist nicht bekannt. Da es sich bei Isatuximab um einen monoklonalen Antikörper handelt, ist der Abbau anhand einer durch Leberenzyme vermittelten Verstoffwechslung jedoch nicht zu erwarten. Daher ist nicht zu erwarten, dass Änderungen der Leberfunktion die Elimination von Isatuximab beeinflussen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Isatuximab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen von 476 Patienten schlossen 192 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und 12 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ein. Analysen wiesen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Isatuximab auf keine klinisch bedeutsame Auswirkung einer leichten bis schweren Nierenfunktionsstörung im Vergleich zur normalen Nierenfunktion hin. Eine Pharmakokinetikanalyse von 22 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zeigte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen der terminalen Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Isatuximab im Vergleich zu denen mit normaler, leichter oder mittelschwerer Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Patientenpopulation (im Alter von 17 Monaten bis 17 Jahren) lag die mittlere C_{\max} nach der ersten Anwendung von Isatuximab in den 3 Kohorten zwischen 322 und 433 $\mu\text{g}/\text{ml}$, die mittlere $\text{AUC}_{1 \text{ Woche}}$ zwischen 28 592 und 31 703 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und nach wiederholter Anwendung von Isatuximab über 3 Wochen lag die kumulative mittlere AUC zwischen 130 862 und 148 397 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Die bei Kindern und Jugendlichen mit AML und ALL berichteten pharmakokinetischen Daten entsprachen denen von Erwachsenen mit ALL und MM bei gleicher Dosis von Isatuximab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings zeigt die ausgewählte Spezies kein pharmakologisches Ansprechen, weshalb die Aussagekraft für den Menschen nicht bekannt ist. Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung der SARCLISA-Infusionslösung wurde für 48 Stunden bei 2 °C - 8 °C, gefolgt von 8 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C - 25 °C), nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Bei der Aufbewahrung im Infusionsbeutel muss die Lösung nicht vor Licht geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat mit 100 mg Isatuximab in einer 6-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit grauem Flip-off-Deckel. Das Füllvolumen reicht aus, um 5 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 5,4 ml). Packungsgrößen: 1 oder 3 Durchstechflaschen.

25 ml Konzentrat mit 500 mg Isatuximab in einer 30-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit blauem Flip-off-Deckel. Das Füllvolumen reicht aus, um 25 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 26 ml). Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung zur intravenösen Anwendung

Die Zubereitung der Infusionslösung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

- Die Dosis (mg) des SARCLISA-Konzentrats sollte auf Grundlage des Gewichts des Patienten berechnet werden (Bestimmung des Gewichts vor jedem Zyklus, damit die anzuwendende Dosis entsprechend angepasst werden kann, siehe Abschnitt 4.2). Es können mehr als eine Durchstechflasche nötig sein, um die notwendige Dosis für den Patienten zu erhalten.
- Durchstechflaschen mit SARCLISA-Konzentrat sind vor dem Verdünnen visuell zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass keine Partikel und Verfärbungen vorhanden sind.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht geschüttelt werden.
- Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel einer 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%ig) für Injektionszwecke oder einer 5%igen Glucoselösung wird das Volumen, das dem erforderlichen Volumen des SARCLISA-Konzentrats entspricht, entnommen.
- Das erforderliche Volumen des SARCLISA-Konzentrats aus der SARCLISA-Durchstechflasche entnehmen und in dem 250-ml-Infusionsbeutel mit 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%ig) für Injektionszwecke oder 5%iger Glucoselösung verdünnen.
- Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC) mit Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Ethylenvinylacetat (EVA) hergestellt sein.
- Durch Umdrehen des Beutels vorsichtig die verdünnte Lösung homogenisieren. Nicht schütteln.

Anwendung

- Die Infusionslösung muss durch intravenöse Infusion mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit einem 0,22- μ m-In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.
- Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.
- SARCLISA-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des

RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Anwendung von SARCLISA® in den einzelnen Mitgliedsstaaten stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Form der Schulungsmaterialien einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und andere Aspekte mit der zuständigen nationalen Behörde ab.

Das Schulungsprogramm dient dazu:

- das Bewusstsein für das Risiko der Fehlinterpretation von Blutgruppenbestimmungen (für bestimmte Antigene) (positiver indirekter Coombs-Test) infolge einer In-vitro-Interferenz und deren möglichen unerwünschten klinischen Konsequenzen für den Patienten zu stärken
- Handlungsempfehlungen zum Umgang mit diesem Risiko zu geben und
- die Kommunikation zwischen medizinischem Fachpersonal und Patienten zu verbessern und zuverlässige und zeitnahe Informationen weiterzugeben.

Der MAH sorgt dafür, dass in allen Mitgliedsstaaten, in denen SARCLISA® vertrieben wird, alle medizinischen Fachkräfte, die SARCLISA® vermutlich verschreiben/abgeben werden, sowie alle Blutbanken/Bluttransfusionszentren über eine Fachorganisation die folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

- Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal und Blutbanken
- Patientenpass (an medizinisches Fachpersonal, das SARCLISA verschreibt/abgibt)

1. SCHULUNGSMATERIALIEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL UND BLUTBANKEN

Die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthalten die folgenden Elemente:

- Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Die Informationsbroschüre für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken
- Den Patientenpass

1.1. Informationsbroschüre für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken

Die Informationsbroschüre für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken wird die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

Relevante Informationen zum Sicherheitsbedenken der „Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung (für bestimmte Antigene) (positiver indirekter Coombs-Test)“

- Isatuximab bindet an Erythrozyten und kann die Detektion von Antikörpern gegen Antigene bestimmter Blutgruppensysteme im Patientenserum maskieren.
- Die Bestimmung der AB0- und Rh-Blutgruppe von Patienten wird nicht beeinflusst.

Anweisungen zur Minimierung des in den zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen beschriebenen Sicherheitsbedenken durch geeignete Maßnahmen:

- Vor Beginn der Behandlung mit Isatuximab ist bei allen Patienten eine Bestimmung der Blutgruppe und ein Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test) durchzuführen. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung mit Isatuximab gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden.
- Zurzeit liegen keine Informationen vor, wie lange die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test nach der letzten Isatuximab-Infusion bestehen bleibt. Basierend auf der Halbwertszeit von Isatuximab kann ein durch Isatuximab beeinflusster indirekter Coombs-Test für mindestens 6 Monate nach der letzten Infusion positiv ausfallen. Daher sollen Ärzte die Patienten anweisen, den Patientenpass mindestens 6 Monate lang nach Behandlungsende weiterhin mit sich zu tragen.
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Isatuximab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Blutprodukte zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden.
- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden.
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über das Risiko einer Fehlinterpretation des indirekten Antiglobulin-Tests infolge einer In-vitro-Interferenz informieren.
- Hervorheben der Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen.
- Anweisung des medizinischen Fachpersonals, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage zu berücksichtigen.

1.2. Patientenpass

Der Patientenpass wird die folgende kurze und prägnante Information hinsichtlich des Risikos der „Fehlinterpretation bei der Blutgruppenbestimmung (für bestimmte Antigene) (positiver indirekter Coombs-Test) infolge einer In-vitro-Interferenz“ beinhalten, sowohl für Patienten als auch für Ärzte, die von Patienten aufgesucht werden:

- Einen Warnhinweis für das gesamte medizinische Fachpersonal, das in die Behandlung des Patienten – einschließlich in Notfallsituationen – eingebunden ist, dass der Patient mit SARCLISA (Isatuximab) behandelt wird und dass diese Behandlung mit dem wichtigen identifizierten Risiko der Fehlinterpretation der Blutgruppenbestimmung (für bestimmte Antigene) (positiver indirekter Coombs-Test) infolge einer In-vitro-Interferenz assoziiert ist, welches mindestens 6 Monate lang nach der letzten Isatuximab-Infusion bestehen kann.
- Eine deutliche Empfehlung, dass der Patient seinen Patientenpass mindestens 6 Monate lang nach Behandlungsende weiterhin mit sich tragen soll.
- Kontaktdaten des verschreibenden Arztes und des Patienten

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Isatuximab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Isatuximab in 5 ml Konzentrat.
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Isatuximab in 25 ml Konzentrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche, 100 mg/5 ml
3 Durchstechflaschen, 100 mg/5 ml
1 Durchstechflasche, 500 mg/25 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Isatuximab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Isatuximab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sarclisa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sarclisa beachten?
3. Wie wird Sarclisa angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sarclisa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sarclisa und wofür wird es angewendet?

Was Sarclisa ist

Sarclisa ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen, das den Wirkstoff Isatuximab enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „monoklonale Antikörper“ bezeichnet werden. Monoklonale Antikörper wie Sarclisa sind Proteine, die dazu entwickelt wurden, bestimmte Zielstrukturen zu erkennen und an diese zu binden. Im Fall von Sarclisa ist die Zielstruktur eine Substanz, die CD38 genannt wird und auf Zellen des Multiplen Myeloms zu finden ist, einer Krebserkrankung des Knochenmarks. Indem das Arzneimittel an die Zellen des Multiplen Myeloms bindet, hilft es dem natürlichen Abwehrsystem Ihres Körpers (Immunsystem), diese zu erkennen und zu zerstören.

Wofür Sarclisa angewendet wird

Sarclisa wird zur Behandlung des Multiplen Myeloms angewendet.

Es wird gemeinsam mit zwei verschiedenen Arzneimitteln bei Patienten angewendet, die bereits wegen ihres Multiplen Myeloms behandelt wurden:

- Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib und Dexamethason.

Es wird gemeinsam mit drei verschiedenen Arzneimitteln bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom angewendet:

- Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise oder zur Behandlung mit Sarclisa haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sarclisa beachten?

Sarclisa darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Isatuximab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sarclisa angewendet wird, und befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während oder nach der Infusion von Sarclisa Anzeichen von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten – eine Liste mit Anzeichen von „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ finden Sie in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

- Vor der Infusion von Sarclisa wird man Ihnen möglicherweise Arzneimittel geben, welche die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abschwächen (siehe Abschnitt 3 „Wie wird Sarclisa angewendet?“).
- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können während der Infusion von Sarclisa oder anschließend auftreten und können schwerwiegend sein. Diese Reaktionen bilden sich wieder zurück. Während der Behandlung wird das medizinische Fachpersonal Sie sorgfältig überwachen.

Tritt bei Ihnen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auf, kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen weitere Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Symptome und Vermeidung von Komplikationen geben. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann die Infusion von Sarclisa auch vorübergehend stoppen, verlangsamen oder endgültig beenden.

Fieber und geringe Anzahl der weißen Blutkörperchen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fieber bekommen, da dies ein Anzeichen einer Infektion sein kann. Sarclisa kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen wichtig sind, verringern.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird während der Behandlung mit Sarclisa die Anzahl Ihrer Blutkörperchen überprüfen. Ihr Arzt kann Ihnen ein Antibiotikum oder ein antivirales Arzneimittel (z. B. gegen Herpes zoster [Gürtelrose]) verschreiben, um beizutragen, eine Infektion zu verhindern, oder ein Arzneimittel, das hilft, die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen während der Behandlung mit Sarclisa zu erhöhen.

Herzprobleme

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Sarclisa in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason anwenden, wenn Sie Probleme mit dem Herzen oder jemals ein Herzmedikament eingenommen haben. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Atemschwierigkeiten oder einen Husten bekommen oder Ihre Beine anschwellen.

Risiko für neue Krebserkrankungen

Bei Patienten sind während der Behandlung mit Sarclisa neue Krebserkrankungen aufgetreten, wenn das Arzneimittel zusammen mit Pomalidomid und Dexamethason oder mit Carfilzomib und Dexamethason oder mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegeben wurde. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während der Behandlung auf neue Krebserkrankungen überwachen.

Tumorlysesyndrom

Es kann zu einem schnellen Abbau von Krebszellen (Tumorlysesyndrom) kommen. Zu den Symptomen können unregelmäßiger Herzschlag, Krampfanfälle, Verwirrtheit, Muskelkrämpfe oder eine verminderte Urinausscheidung gehören. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken.

Bluttransfusion

Sofern Sie eine Bluttransfusion benötigen, wird bei Ihnen zunächst eine Blutuntersuchung zur Bestimmung Ihrer Blutgruppe durchgeführt.

Informieren Sie die Person, die die Blutuntersuchung durchführt, dass Sie mit Sarclisa behandelt

werden. Der Grund hierfür ist, dass es die Ergebnisse dieser Blutuntersuchung für mindestens 6 Monate nach der letzten Gabe von Sarclisa verfälschen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sarclisa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Der Grund dafür ist, dass die Wirksamkeit von Sarclisa in dieser Altersgruppe nicht belegt ist.

Anwendung von Sarclisa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie pflanzliche Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Anwendung von Sarclisa, wenn Sie jemals ein Herzmedikament eingenommen haben.

Sarclisa wird zusammen mit zwei oder drei verschiedenen Arzneimitteln für die Behandlung des Multiplen Myeloms angewendet:

- Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib und Dexamethason oder
- Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Informationen zu den anderen zusammen mit Sarclisa angewendeten Arzneimitteln finden Sie in den jeweiligen Packungsbeilagen.

Schwangerschaft

Fragen Sie vor der Anwendung von Sarclisa Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Während der Schwangerschaft wird die Anwendung von Sarclisa nicht empfohlen. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anwendung von Sarclisa.

Informationen zur Schwangerschaft und den anderen Arzneimitteln, die zusammen mit Sarclisa eingenommen werden, finden Sie in den Packungsbeilagen der jeweiligen Arzneimittel.

Stillzeit

Fragen Sie vor der Anwendung von Sarclisa Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

- Der Grund dafür ist, dass Sarclisa in die Muttermilch übertreten kann. Es ist nicht bekannt, wie sich dies auf das Kind auswirken kann.
- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob der Nutzen des Stillens für Ihr Kind größer ist als die Risiken.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen, die Sarclisa anwenden und im gebärfähigen Alter sind, müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Verhütungsmethode Sie in dieser Zeit anwenden müssen. Die Verhütungsmethode muss während der Behandlung und für die Dauer von 5 Monaten nach der letzten Dosis Sarclisa angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Sarclisa die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Allerdings wird Sarclisa mit anderen Arzneimitteln angewendet, die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Bitte lesen Sie dazu die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel, die Sie mit Sarclisa einnehmen.

Sarclisa enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Isatuximab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, entsprechend 0,1 mg/kg Körpergewicht.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird Sarclisa angewendet?

Wie viel Sarclisa angewendet wird

Die bei Ihnen angewendete Menge an Sarclisa hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Sarclisa pro Kilogramm Körpergewicht.

Wie Sarclisa verabreicht wird

Sarclisa wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Tropfinfusion in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion).

Wie häufig Sarclisa verabreicht wird

Wenn Sarclisa gemeinsam mit zwei anderen Arzneimitteln, entweder Pomalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib und Dexamethason, verabreicht wird, dauert ein Behandlungszyklus 28 Tage (4 Wochen).

- In Zyklus 1: Sarclisa wird einmal wöchentlich an Tag 1, 8, 15 und 22 verabreicht.
- In Zyklus 2 und danach: Sarclisa wird alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 verabreicht.

Wenn Sarclisa gemeinsam mit drei anderen Arzneimitteln, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason, verabreicht wird, dauert ein Behandlungszyklus 42 Tage (6 Wochen) von Zyklus 1 bis 4 und 28 Tage (4 Wochen) ab Zyklus 5.

- In Zyklus 1: Sarclisa wird an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 verabreicht.
- Zyklus 2 bis Zyklus 4: Sarclisa wird alle 2 Wochen verabreicht, an Tag 1, 15 und 29.
- Zyklus 5 bis Zyklus 17: Sarclisa wird alle 2 Wochen verabreicht, an Tag 1 und 15.
- Ab Zyklus 18: Sarclisa wird alle 4 Wochen verabreicht, an Tag 1.

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit Sarclisa fortsetzen, solange Sie von der Behandlung profitieren und die möglichen Nebenwirkungen erträglich sind.

Arzneimittel, die vor Sarclisa verabreicht werden

Bevor Sarclisa bei Ihnen angewendet wird, erhalten Sie die folgenden Arzneimittel. Diese helfen dabei, mögliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Ihnen zu verringern:

- Arzneimittel zur Verringerung allergischer Reaktionen (Antihistaminika)
- Arzneimittel zur Verringerung von Entzündungen (Corticosteroide)
- Arzneimittel zur Verringerung von Schmerzen und Fieber

Wenn Sie eine Dosis Sarclisa vergessen haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Termine einhalten, um sicherzustellen, dass Sie Ihre Behandlung zur richtigen Zeit erhalten, damit sie bestmöglich wirken kann. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, rufen Sie möglichst bald Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden entscheiden, wie Ihre Behandlung fortgesetzt werden soll.

Wenn Ihnen eine größere Menge Sarclisa verabreicht wird, als Sie erhalten sollten

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen Sarclisa verabreichen. Sollten Sie versehentlich zu viel verabreicht bekommen (Überdosierung), wird Ihr Arzt die Nebenwirkungen behandeln und diese überwachen.

Wenn Sie die Anwendung von Sarclisa abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Sarclisa nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Nebenwirkungen von Sarclisa sprechen und Ihnen die möglichen Risiken und den Nutzen Ihrer Behandlung mit Sarclisa erklären.

Während der Behandlung wird das medizinische Fachpersonal Ihren Gesundheitszustand sorgfältig überwachen. Informieren Sie es umgehend, wenn Sie eine der folgenden Wirkungen bemerken.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion – Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich während oder nach der Infusion von Sarclisa unwohl fühlen.

Anzeichen für schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind:

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Kurzatmigkeit
- schwerwiegende allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion, die bis zu 1 von 100 Behandelten betrifft) mit Atembeschwerden und Anschwellen von Gesicht, Mund, Hals, Lippen oder Zunge.

Die häufigsten Anzeichen für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind:

- Kurzatmigkeit
- Husten
- Schüttelfrost
- Übelkeit

Während der Infusion können auch andere Nebenwirkungen auftreten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann entscheiden, die Infusion von Sarclisa vorübergehend zu stoppen, zu verlangsamen oder endgültig zu beenden. Sie können Ihnen auch weitere Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Symptome und Vermeidung von Komplikationen geben.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich während oder nach der Infusion von Sarclisa unwohl fühlen.

Weitere Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der nachfolgenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verringerte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten), die zur Bekämpfung von Infektionen wichtig sind
- verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie) – informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn es bei Ihnen zu ungewöhnlichen Blutergüssen oder Blutungen kommt
- Lungeninfektion (Pneumonie)
- Atemwegsinfektion (wie etwa Infektionen der Nase, der Nebenhöhlen oder des Rachens)

- Durchfall
- Bronchitis
- Kurzatmigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Husten
- Müdigkeit (Fatigue)
- verminderter Appetit
- COVID-19
- Trübung der Augenlinse (Katarakt)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Herzprobleme, die sich als Atemschwierigkeiten, Husten oder Anschwellen der Beine äußern können, wenn Sarclisa mit Carfilzomib und Dexamethason angewendet wird
- Fieber mit gleichzeitig starker Abnahme bestimmter weißer Blutkörperchen (febrile Neutropenie) (weitere Einzelheiten finden Sie in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Sarclisa beachten?“)
- verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie)
-
- Gewichtsverlust
- unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern)
- Herpes zoster (Gürtelrose)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- geringere Anzahl einiger weißer Blutkörperchen (Lymphozyten), die bei der Bekämpfung von Infektionen wichtig sind

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sarclisa aufzubewahren?

Sarclisa wird im Krankenhaus oder in der Arztpraxis aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal werden das Arzneimittel entsorgen, wenn es nicht mehr verwendet wird. Diese Maßnahmen tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sarclisa enthält

- Der Wirkstoff von Sarclisa ist: Isatuximab.
- 1 ml Konzentrat enthält 20 mg Isatuximab.
- Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält entweder 100 mg Isatuximab in 5 ml Konzentrat oder 500 mg Isatuximab in 25 ml Konzentrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie Sarclisa aussieht und Inhalt der Packung

Sarclisa ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist eine farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist.

Packungsgröße:

100 mg Isatuximab in 5 ml Konzentrat (100 mg/5 ml): Jede Packung enthält 1 oder 3 Durchstechflaschen.

500 mg Isatuximab in 25 ml Konzentrat (500 mg/25 ml): Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brünigstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996

Nederland

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

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

SARCLISA-Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen zubereitet und von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung sollte verfügbar sein.

Zubereitung und Anwendung von SARCLISA

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten ist die Dosis (mg) des erforderlichen SARCLISA-Konzentrats zu berechnen und die Anzahl erforderlicher Durchstechflaschen für die Dosis von 10 mg/kg zu bestimmen. Es kann mehr als eine Durchstechflasche benötigt werden.
- Das SARCLISA-Konzentrat ist vor dem Verdünnen visuell zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass keine Partikel und Verfärbungen vorhanden sind.
- Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel einer 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%ig) für Injektionszwecke oder einer 5%igen Glucoselösung wird das Volumen, das dem erforderlichen Volumen des SARCLISA-Konzentrats entspricht, entnommen.
- Das erforderliche Volumen des SARCLISA-Konzentrats aus der SARCLISA-Durchstechflasche entnehmen und in dem 250-ml-Infusionsbeutel mit 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9%ig) für Injektionszwecke oder 5%iger Glucoselösung verdünnen.
- Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC) mit Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Ethylenvinylacetat (EVA) hergestellt sein.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu homogenisieren. Nicht schütteln.
- Die Infusionslösung muss intravenös mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit einem 0,22-µm-In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) verabreicht werden.
- Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).
- Die zubereitete SARCLISA-Infusionslösung ist unmittelbar anzuwenden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.
- Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.
- SARCLISA-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.
- Nicht verwendete Reste der Lösung müssen entsorgt werden. Alle Materialien, die zur Verdünnung und Verabreichung benötigt wurden, müssen entsprechend den Standardverfahren entsorgt werden.