

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SARCLISA 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg isatuximab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg isatuximab σε 5 mL πυκνού διαλύματος (100 mg/5 mL).  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg isatuximab σε 25 mL πυκνού διαλύματος (500 mg/25 mL).

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που παρασκευάζεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινέζικου Κρικητού, CHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, το οποίο ουσιαστικά δεν περιέχει ορατά σωματίδια.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SARCLISA ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.
- σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το SARCLISA θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχουν διαθέσιμα μέσα ανάνηψης.

#### Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Πριν από την έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χρησιμοποιείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση:

- Δεξαμεθαζόνη 40 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή 20 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως για ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab και πομαλιδομίδη,

Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ενδοφλεβίως τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και/ή του carfilzomib και από στόματος τις άλλες ημέρες): όταν χορηγείται σε συνδυασμό με isatuximab και carfilzomib.

- Ακεταμινοφαίνη 650 mg έως 1.000 mg από στόματος (ή ισοδύναμο).
- Διφαινυδραμίνη 25 mg έως 50 mg ενδοφλεβίως ή από στόματος (ή ισοδύναμο [π.χ., σετιριζίνη, προμεθαζίνη, δεξχλωρφαιριραμίνη]). Προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση τουλάχιστον για τις πρώτες 4 εγχύσεις.

Η παραπάνω συνιστώμενη δόση της δεξαμεθαζόνης (χορηγούμενη από στόματος ή ενδοφλεβίως) αντιστοιχεί στη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί μόνο μία φορά πριν από την έγχυση, στα πλαίσια της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής και της βασικής θεραπείας, πριν από τη χορήγηση του isatuximab και της πομαλιδομίδης και πριν από τη χορήγηση του isatuximab και του carfilzomib.

Οι συνιστώμενοι παράγοντες της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να χορηγούνται 15-60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του SARCLISA. Για τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αντίδραση στην έγχυση κατά τις πρώτες 4 χορηγήσεις του SARCLISA μπορεί να επανεξεταστεί η ανάγκη για λήψη προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής στις επόμενες χορηγήσεις.

#### Διαχείριση της ουδετεροπενίας

Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών (π.χ., G-CSF) για την άμβλυνση του κινδύνου ουδετεροπενίας. Σε περίπτωση εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 4, η χορήγηση του SARCLISA θα πρέπει να καθυστερεί έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων βελτιωθεί σε τουλάχιστον  $1,0 \times 10^9/L$  (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πρόληψη λοίμωξης

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντιβακτηριακής και αντικτικής προφύλαξης (όπως η προφύλαξη από τον έρπητα ζωστήρα) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του SARCLISA είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-Pd) ή σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd), σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1:

**Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη**

Κύκλοι	Δοσολογικό σχήμα
Κύκλος 1	Ημέρες 1, 8, 15 και 22 (κάθε εβδομάδα)
Κύκλος 2 και εφεξής	Ημέρες 1, 15 (κάθε 2 εβδομάδες)

Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από μία περίοδο 28 ημερών. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να τηρείται προσεκτικά. Σε περίπτωση παράλειψης μιας προγραμματισμένης δόσης του SARCLISA, χορηγήστε τη δόση το συντομότερο δυνατό και προσαρμόστε το χρονοδιάγραμμα της θεραπείας αναλόγως, διατηρώντας το μεσοδιάστημα των θεραπειών.

### Προσαρμογές της δόσης

Δεν συνιστάται μείωση της δόσης του SARCLISA.

Προσαρμογές της χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εάν οι ασθενείς εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω).

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το SARCLISA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Εκτός από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του, το SARCLISA έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική ή μυελογενή λευχαιμία, αλλά η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

### Τρόπος χορήγησης

Το SARCLISA προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### Ρυθμοί έγχυσης

Μετά την αραίωση, η έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 παρακάτω (βλ. παράγραφο 5.1). Η σταδιακή κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο μόνο επί απουσίας αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

### **Πίνακας 2: Ρυθμοί έγχυσης κατά τη χορήγηση του SARCLISA**

	Όγκος αραίωσης	Αρχικός ρυθμός	Απουσία αντίδρασης στην έγχυση	Ρυθμός αύξησης	Μέγιστος ρυθμός
Πρώτη έγχυση	250 mL	25 mL/ώρα	Για 60 λεπτά	25 mL/ώρα κάθε 30 λεπτά	150 mL/ώρα
Δεύτερη έγχυση	250 mL	50 mL/ώρα	Για 30 λεπτά	50 mL/ώρα για 30 λεπτά, εν συνεχεία αύξηση κατά 100 mL/ώρα	200 mL/ώρα

Επόμενες εγχύσεις	250 mL	200 mL/ώρα	—	—	200 mL/ώρα
----------------------	--------	------------	---	---	------------

Προσαρμογές της χορήγησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εάν οι ασθενείς εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4)

- Σε ασθενείς που χρήζουν παρέμβασης (Βαθμού 2, μέτριες αντιδράσεις στην έγχυση), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της έγχυσης και μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον συμπτωματικά φαρμακευτικά προϊόντα. Μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε βαθμό  $\leq 1$  (ήπιες), η έγχυση του SARCLISA μπορεί να συνεχιστεί στο ήμισυ του αρχικού ρυθμού έγχυσης υπό στενή παρακολούθηση και υποστηρικτική φροντίδα, αναλόγως των αναγκών. Εάν τα συμπτώματα δεν επανεμφανιστούν μετά από 30 λεπτά, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί στον αρχικό ρυθμό και στη συνέχεια να αυξάνεται σταδιακά, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.
- Εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν ταχέως ή δεν βελτιωθούν σε Βαθμό  $\leq 1$  μετά τη διακοπή της έγχυσης του SARCLISA, εμμένουν ή επιδεινωθούν παρά την χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών προϊόντων, ή απαιτούν νοσηλεία, ή είναι απειλητικά για τη ζωή, η θεραπεία με το SARCLISA θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να χορηγείται πρόσθετη υποστηρικτική θεραπεία, αναλόγως των αναγκών.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

#### Αντιδράσεις στην έγχυση

Αντιδράσεις στην έγχυση, κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, έχουν παρατηρηθεί στο 38,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με SARCLISA στη μελέτη ICARIA-MM και στο 45,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd στη μελέτη IKEMA (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη ICARIA-MM, όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση άρχισαν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του SARCLISA και υποχώρησαν την ίδια ημέρα στο 98% των εγχύσεων. Τα πιο συχνά συμπτώματα μίας αντίδρασης στην έγχυση περιελάμβαναν δύσπνοια, βήχα, ρίγη και ναυτία. Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν υπέρταση, δύσπνοια και βρογχόσπασμο. Στη μελέτη IKEMA, οι αντιδράσεις στην έγχυση εμφανίστηκαν την ημέρα της έγχυσης στο 99,2% των επεισοδίων. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd, το 94,4% εκείνων που εμφάνισαν αντίδραση στην έγχυση (IR) την εμφάνισαν κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση απέδραμαν. Τα πιο συχνά συμπτώματα μίας αντίδρασης στην έγχυση περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση, έμετο και ναυτία. Τα πιο συχνά σοβαρά σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν υπέρταση και δύσπνοια (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν επίσης παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του SARCLISA.

Για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση, στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έγχυση του SARCLISA με ακεταμινοφαίνη, διφαινυδραμίνη ή ισοδύναμο. Η δεξαμεθαζόνη προορίζεται για χρήση τόσο ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή όσο και ως αγωγή για το μνέλωμα (βλ. παράγραφο 4.2). Τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης του SARCLISA. Όταν απαιτείται, διακόψτε την έγχυση του SARCLISA και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν τα συμπτώματα δεν παρουσιάσουν βελτίωση σε βαθμό  $\leq 1$  μετά την διακοπή της έγχυσης του SARCLISA, εμμένουν ή επιδεινωθούν παρά τη

χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών προϊόντων, απαιτούν νοσηλεία ή είναι απειλητικά για τη ζωή, διακόψτε οριστικά το SARCLISA και ξεκινήστε κατάλληλη αντιμετώπιση.

### Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd, ουδετεροπενία εμφανίστηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 96,1% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια <sup>(1)</sup> στο 46,7% των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 που αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή εμφανίστηκε στο 84,9% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 45,4% των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 30,3% των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει 11,8% εμπύρετη ουδετεροπενία και 25,0% ουδετεροπενικές λοιμώξεις. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd, ουδετεροπενία εμφανίστηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή στο 54,8% των ασθενών και ως ανεπιθύμητη ενέργεια <sup>(1)</sup> στο 4,5% των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 που αναφέρθηκε ως μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή εμφανίστηκε στο 19,2% των ασθενών (με 17,5% Βαθμού 3 και 1,7% Βαθμού 4) και ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 4,0% των ασθενών. Ουδετεροπενικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 2,8% των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει 1,1% εμπύρετη ουδετεροπενία και 1,7% ουδετεροπενικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται περιοδική παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του SARCLISA. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστέρησης της δόσης του SARCLISA και χρήσης παραγόντων διέγερσης αποικιών (π.χ., G-CSF) για την άμβλυνση του κινδύνου ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.2).

(1) Οι αιματολογικές εργαστηριακές τιμές καταγράφηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο εάν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας και/ή τροποποίηση της δόσης και/ή πληρούσαν κριτήριο σοβαρότητας.

### Λοίμωξη

Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων βαθμού  $\geq 3$ , κυρίως πνευμονία, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και βρογχίτιδας, έχει εμφανιστεί με το SARCLISA (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που λαμβάνουν SARCLISA θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης και θα πρέπει να ξεκινάει η κατάλληλη καθιερωμένη θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντιβακτηριακής και αντι-υικής προφύλαξης (όπως η προφύλαξη από τον έρπητα ζωστήρα) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Στην ICARIA-MM, συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPMs) αναφέρθηκαν σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 52,44 μηνών σε 10 ασθενείς (6,6%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd και σε 3 ασθενείς (2%) που έλαβαν θεραπεία με Pd. Οι SPM ήταν καρκίνοι του δέρματος σε 6 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd και σε 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Pd, συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος σε 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd (ένας ασθενής είχε επίσης κάποιο καρκίνο του δέρματος) και αιματολογική κακοήθεια (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) σε 1 ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Isa-Pd (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση της νέας κακοήθειας, εκτός από δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd. Ο ένας ασθενής εμφάνισε μεταστατικό μελάνωμα και ο άλλος εμφάνισε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Στη μελέτη IKEMA, σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 56,61 μηνών, SPMs αναφέρθηκαν σε 18 ασθενείς (10,2%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 10 ασθενείς (8,2%) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Οι SPMs ήταν καρκίνοι του δέρματος σε 13 ασθενείς (7,3%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 4 ασθενείς (3,3%) που έλαβαν θεραπεία με Kd, συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος σε 7 ασθενείς (4,0%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 6 ασθενείς (4,9%) που έλαβαν θεραπεία με Kd και αιματολογική κακοήθεια (οξεία μυελογενής λευχαιμία) σε 1 ασθενή (0,8%) στην ομάδα Kd. Για 1 ασθενή (0,6%) στην ομάδα Isa-Kd, η αιτιολογία της SPM ήταν άγνωστη. Δύο ασθενείς (1,1%) στην ομάδα Isa-Kd και ένας ασθενής (0,8%) στην ομάδα Kd είχαν καρκίνο του δέρματος και συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με καρκίνο του δέρματος συνέχισαν τη θεραπεία μετά την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος. Οι συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του δέρματος διαγνώστηκαν εντός 3 μηνών μετά την έναρξη της

θεραπείας σε 3 ασθενείς (1,7%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd και σε 2 ασθενείς (1,6%) που έλαβαν θεραπεία με Kd. Η συνολική επίπτωση των SPMs στο σύνολο των ασθενών που εκτέθηκαν στο SARCLISA είναι 4,3%. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της IMWG για την εμφάνιση SPMs και την έναρξη της θεραπείας, όπως ενδείκνυται.

#### Σύνδρομο λύσης όγκου

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου λύσης όγκου (TLS) σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

#### Επίδραση στους ορολογικούς ελέγχους (έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης)

Το isatuximab συνδέεται στο CD38 στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετική έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs). Αυτή η επίδραση στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του SARCLISA. Για την αποφυγή πιθανών προβλημάτων με τη μετάγγιση RBC, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SARCLISA θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσδιορισμό της ομάδας αίματος και δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων (screening) πριν από την πρώτη έγχυση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού πριν από την έναρξη της θεραπείας με SARCLISA σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Εάν η θεραπεία με SARCLISA έχει ήδη ξεκινήσει, θα πρέπει να ενημερωθεί η τράπεζα αίματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τον θεωρητικό κίνδυνο αιμόλυσης. Αν απαιτείται επείγοντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/Rh-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάππα που μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθίλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M πρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια του προσδιορισμού της πλήρους ανταπόκρισης σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάππα. Για τον καθορισμό της επίδρασης εξετάστηκαν είκοσι δύο ασθενείς στο σκέλος του Isa-Pd που πληρούσαν τα κριτήρια για πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) και είχαν μόνο υπολειμματική θετικότητα στη δοκιμασία ανοσοκαθίλωσης. Τα δείγματα ορού από αυτούς τους ασθενείς εξετάστηκαν με φασματογραφία μάζας για τον διαχωρισμό του σήματος του isatuximab από το σήμα της M πρωτεΐνης του μυελώματος. Στο σκέλος Isa-Kd, από τους 27 ασθενείς που εντοπίστηκαν με πιθανή επίδραση και εξετάστηκαν με φασματογραφία μάζας στο επίπεδο ευαισθησίας της δοκιμασίας ανοσοκαθίλωσης (25 mg/dL), 15 ασθενείς με μη πλήρη ανταπόκριση (non-CR) σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανταπόκρισης (IRC) δεν εμφάνισαν ανιχνεύσιμη υπολειμματική M πρωτεΐνη του μυελώματος. Μεταξύ αυτών των 15 ασθενών, 11 ασθενείς είχαν πλασματοκύτταρα <5% στον μυελό των οστών. Αυτό δείχνει ότι 11 επιπλέον ασθενείς από τους 179 ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd (6,1%) θα μπορούσαν να έχουν CR ως βέλτιστη ανταπόκριση οδηγώντας σε πιθανό ποσοστό CR 45,8% (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα στον πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας  $\geq 85$  ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το isatuximab δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της πομαλιδομίδης ή του carfilzomib, ή αντιστρόφως.

#### Επίδραση σε ορολογικούς ελέγχους

Επειδή η πρωτεΐνη CD38 εκφράζεται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το isatuximab, ένα anti-CD38 αντίσωμα, μπορεί να επηρεάσει τους ορολογικούς ελέγχους της τράπεζας αίματος με δυναμικά ψευδώς θετικές αντιδράσεις στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (έμμεσες δοκιμασίες Coombs), τις δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων (screening), τις δοκιμασίες ταυτοποίησης αντισωμάτων και τις δοκιμασίες διασταύρωσης αντι-ανθρώπινης σφαιρίνης (AHG) σε ασθενείς που

λαμβάνουν θεραπεία με isatuximab (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του isatuximab, ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μέθοδοι. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT.

#### Επίδραση στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθίλωσης

Το isatuximab μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθίλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών της νόσου (M πρωτεΐνης) και θα μπορούσε να επηρεάσει την ακριβή ταξινόμηση της ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG) (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με εμμένουσα πολύ καλή μερική ανταπόκριση, όπου υπάρχει υποψία επηρεασμού από το isatuximab, εξετάστε το ενδεχόμενο να χρησιμοποιήσετε μια επικυρωμένη, ειδική για το isatuximab, δοκιμασία IFE για να διακρίνετε το isatuximab από τυχόν υπολειπόμενη ενδογενή M πρωτεΐνη στον ορό του ασθενούς, για να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός μίας πλήρους ανταπόκρισης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με isatuximab θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του isatuximab σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με το isatuximab. Είναι γνωστό ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G1 διαπερνούν τον πλακούντα μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Δεν συνιστάται η χρήση του isatuximab σε έγκυες γυναίκες.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το isatuximab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι οι ανθρώπινες IgG απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες λίγες ημέρες μετά τη γέννηση και στη συνέχεια η συγκέντρωσή τους μειώνεται σε χαμηλά επίπεδα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη σύντομη αυτή περίοδο αμέσως μετά τη γέννηση. Για αυτή τη συγκεκριμένη περίοδο, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το isatuximab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Στη συνέχεια, το isatuximab θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν χρειάζεται από κλινική άποψη.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο και σε ζώα για τον προσδιορισμό της δυνητικής επίδρασης του isatuximab στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3).

Για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται μαζί με το isatuximab, ανατρέξτε στην τρέχουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του αντίστοιχου προϊόντος.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το SARCLISA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.



#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στη μελέτη ICARIA-MM, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) είναι ουδετεροπενία (46,7%), αντιδράσεις στην έγχυση (38,2%), πνευμονία (30,9%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (28,3%), διάρροια (25,7%) και βρογχίτιδα (23,7%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 61,8% των ασθενών που έλαβαν Isa-Pd. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πνευμονία (25,7%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (6,6%). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 7,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd. Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 7,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Pd (αυτές που εμφανίστηκαν σε πάνω από 1% των ασθενών ήταν πνευμονία στο 1,3% των ασθενών και άλλες λοιμώξεις στο 2,0% των ασθενών).

Στη μελέτη IKEMA, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) είναι αντιδράσεις στην έγχυση (45,8%), υπέρταση (36,7%), διάρροια (36,2%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (36,2%), πνευμονία (28,8%), κόπωση (28,2%), δύσπνοια (27,7%), αύπνια (23,7%), βρογχίτιδα (22,6%) και οσφυαλγία (22,0%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 59,3% των ασθενών που έλαβαν Isa-Kd. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονία (21,5%). Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 8,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd (αυτές που εμφανίστηκαν σε πάνω από 1% των ασθενών ήταν πνευμονία και καρδιακή ανεπάρκεια, αμφότερες σε 1,1% των ασθενών).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται χρησιμοποιώντας τους όρους των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI, του COSTART και του MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), «μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)». Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1) και μετά την εμπορική κυκλοφορία.

**Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη**

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Προτιμώμενος Όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%) (N=152)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού $\geq 3$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία <sup>a b</sup>	Πολύ συχνές	34,8%	27,9%
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Πολύ συχνές	40,2%	3,3%
	Βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	20,9%	3,7%

	Έρπης ζωστήρας	Συχνές	2,5%	0,4%
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)<sup>c</sup></b>	Καρκίνος του δέρματος	Συχνές	4,9%	1,6%
	Συμπαγής όγκος (μη καρκίνος του δέρματος)	Συχνές	2,9%	1,6%
	Αιματολογική κακοήθεια	Όχι συχνές	0,4%	0,4%
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	52,5%	51,6%
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	12,7%	11,9%
	Εμύρρητη ουδετεροπενία	Συχνές	7,4%	7,4%
	Αναιμία	Συχνές	6,1%	4,5%
	Λεμφοπενία <sup>d</sup>	Μη γνωστής συχνότητας	—	—
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Αναφυλακτική αντίδραση	Όχι συχνές	0,3%	0,3%
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	11,5%	1,2%
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	5,7%	2,5%
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	25,8%	5,7%
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Διάρροια	Πολύ συχνές	34,0%	2,5%
	Ναυτία	Πολύ συχνές	22,1%	0%
	Έμετος	Πολύ συχνές	14,8%	0,8%
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	4,9%	0%

<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	Αντίδραση στην έγχυση <sup>b</sup>	Πολύ συχνές	39,3%	2,0%
---	------------------------------------	-------------	-------	------

<sup>a</sup> Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, πνευμονία, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία ιογενής, πνευμονία βακτηριακή, λοίμωξη από αιμόφιλο, λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από μύκητες και πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*.

<sup>b</sup> Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

<sup>c</sup> Με βάση τις συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας της μελέτης και κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία.

<sup>d</sup> Βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την εμπορική κυκλοφορία.

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη <sup>a</sup>**

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Προτιμώμενος Όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (N=177)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία <sup>b,c</sup>	Πολύ συχνές	28,8%	20,9%
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Πολύ συχνές	36,2%	3,4%
	Βρογχίτιδα	Πολύ συχνές	22,6%	2,3%
	Έρπης ζωστήρας	Συχνές	2,3%	0,6%
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Πολύ συχνές	36,7%	20,3%
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) <sup>d</sup>	Καρκίνοι του δέρματος	Συχνές	7,3%	1,7%
	Συμπαγείς όγκοι (μη καρκίνοι του δέρματος)	Συχνές	4,0 %	3,4%
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές	5,1%	4,5%
	Ουδετεροπενία	Συχνές	4,5%	4,0%
	Θρομβοπενία	Συχνές	2,8%	2,3%
	Λεμφοπενία <sup>e</sup>	Μη γνωστής συχνότητας	—	—
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>g</sup>	Όχι συχνές	5 (0.3%)	5 (0.3%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	27,7%	5,1%
	Βήχας	Πολύ συχνές	19,8%	0%
Διαταραχές του	Διάρροια	Πολύ συχνές	36,2%	2,8%

γαστρεντερικού	Έμετος	Πολύ συχνές	15,3%	1,1%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	28,2%	3,4%
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση <sup>d</sup>	Πολύ συχνές	45,8%	0,6%

<sup>a</sup> Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 07 Φεβρουαρίου 2020. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης=20,73 μήνες.

<sup>b</sup> Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία, πνευμονία από ιό γρίπης, πνευμονία από λεγιονέλλα, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, ιογενής πνευμονία και πνευμονική σήψη.

<sup>c</sup> Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

<sup>d</sup> Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 07 Φεβρουαρίου 2023. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης= 56,61 μήνες. Με βάση τις συνυπάρχουσες πρωτοπαθείς κακοήθειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας της μελέτης και κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία.

<sup>e</sup> Βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την εμπορική κυκλοφορία.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Αντιδράσεις στην έγχυση

Στη μελέτη ICARIA-MM, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 58 ασθενείς (38,2%) που έλαβαν θεραπεία με SARCLISA. Όλοι οι ασθενείς με αντιδράσεις στην έγχυση, τις εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της 1<sup>ης</sup> έγχυσης του SARCLISA, ενώ 3 ασθενείς (2,0%) εμφάνισαν επίσης αντιδράσεις στην έγχυση κατά τη 2<sup>η</sup> έγχυση και 2 ασθενείς (1,3%) κατά την 4<sup>η</sup> έγχυση. Αντιδράσεις στη έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 3,9%, Βαθμού 2 στο 31,6%, Βαθμού 3 στο 1,3% και Βαθμού 4 στο 1,3% των ασθενών. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 98% των εγχύσεων. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση Βαθμού 3 ή 4 περιελάμβαναν δύσπνοια, υπέρταση και βρογχόσπασμο.

Η επίπτωση της προσωρινής διακοπής της έγχυσης λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 28,9%. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης ήταν 55 λεπτά.

Διακοπή της θεραπείας λόγω αντίδρασης στην έγχυση αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε Isa-Pd.

Στη μελέτη IKEMA, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 81 ασθενείς (45,8%) που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Αντιδράσεις στην έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 13,6%, Βαθμού 2 στο 31,6% και Βαθμού 3 στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 73,8% των επεισοδίων στους ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd και σε πάνω από 2 ημέρες στο 2,5% των επεισοδίων στους ασθενείς που έλαβαν Isa-Kd. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση Βαθμού 3 περιελάμβαναν δύσπνοια και υπέρταση. Το ποσοστό των ασθενών με προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 29,9%. Ο διάμεσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης του isatuximab ήταν 63 λεπτά. Η θεραπεία με isatuximab διεκόπη στο 0,6% των ασθενών λόγω αντιδράσεων στην έγχυση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Λοιμώξεις

Στη μελέτη ICARIA-MM, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 42,8%. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το βαθμό 3 να καταγράφεται στο 21,7% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με το 16,1% των ασθενών της ομάδας Pd, και με το βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,3% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με το 2,7% των ασθενών της ομάδας Pd. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω λοίμωξης αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd σε σύγκριση με 5,4% των ασθενών της ομάδας Pd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 3,3% των ασθενών της ομάδας Isa-Pd και στο 4,0% των ασθενών της ομάδας Pd. Στη μελέτη IKEMA, η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 38,4%. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το Βαθμό 3 να καταγράφεται στο 15,8% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με το 10,7% στην ομάδα Kd και με το Βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,4%

των ασθενών της ομάδας Isa-Kd σε σύγκριση με το 2,5% στην ομάδα Kd. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά λόγω λοίμωξης στο 2,8% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με το 4,9% στην ομάδα Kd. Θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 2,3% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 0,8% των ασθενών στην ομάδα Kd (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές για υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, αναφέρθηκε ο έρπηξ ζωστήρας στο 2,0% των ασθενών. Στην ICARIA-MM, η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα ήταν 4,6% στην ομάδα Isa-Pd σε σύγκριση με 0,7% στην ομάδα Pd και στην IKEMA, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,3% στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 1,6% στην ομάδα Kd .

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη IKEMA, καρδιακή ανεπάρκεια (περιλαμβάνονται καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και πνευμονικό οίδημα) αναφέρθηκε στο 7,3% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd (4,0% Βαθμού  $\geq 3$ ) και στο 6,6% των ασθενών στην ομάδα Kd (4,1% Βαθμού  $\geq 3$ ). Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 4,0% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 3,3% των ασθενών στην ομάδα Kd. Καρδιακή ανεπάρκεια με θανατηφόρο έκβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd, ενώ δεν αναφέρθηκε στην ομάδα Kd (βλ. τρέχουσες πληροφορίες συνταγογράφησης για το carfilzomib).

#### Αιματολογικές εργαστηριακές τιμές

**Πίνακας 5: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (ICARIA-MM)**

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη n(%) (N=152)			Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη n(%) (N=147)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Ουδετεροπενία	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Λεμφοπενία	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Θρομβοπενία	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

**Πίνακας 6: Αιματολογικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη έναντι carfilzomib και δεξαμεθαζόνης (IKEMA)**

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=177)			Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=122)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Αναιμία	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Ουδετεροπενία	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Λεμφοπενία	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%

Εργαστηριακή παράμετρος	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=177)			Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη (N=122)		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Θρομβοπενία	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Ο παρονομαστής που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ποσοστού είναι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση της εργαστηριακής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου παρατήρησης.

#### Ανοσογονικότητα

Σε 9 κλινικές μελέτες στο πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) με isatuximab ως μονοθεραπεία και ως θεραπεία συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένων της μελέτης ICARIA-MM και της μελέτης IKEMA (N=1.018), η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ADA ήταν 1,9%. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση των ADA στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του isatuximab.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φάσης 2 μελέτη μονού σκέλους που διεξήχθη σε 67 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή οξεία μυελογενή λευχαιμία, όλες οι αξιολογήσιμες για ασφάλεια, ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) Βαθμού  $\geq 3$  αναφέρθηκαν στο 79,1% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) Βαθμού  $\geq 3$  που εμφανίστηκαν σε  $>10\%$  των ασθενών περιλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (41,8%), σηπτικό σοκ (11,9%) και στοματίτιδα (10,4%). Η προσθήκη SARCLISA σε τυπικές χημειοθεραπείες δεν τροποποίησε το αναμενόμενο προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε με τις τυπικές χημειοθεραπείες σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό και ήταν σύμφωνη με το προφίλ ασφάλειας του isatuximab για ενήλικες με πολλαπλό μυέλωμα στις μελέτες ICARIA και IKEMA (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kittrinkarta.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

#### Σημεία και συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία με το isatuximab σε κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβιες δόσεις isatuximab έως 20 mg/kg.

### Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με SARCLISA. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθείστε τον ασθενή για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και λάβετε αμέσως όλα τα κατάλληλα μέτρα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FC02.

#### Μηχανισμός δράσης

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα προερχόμενο από IgG1, το οποίο συνδέεται σε έναν ειδικό εξωκυττάριο επίτοπο του υποδοχέα CD38. Το CD38 είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

*In vitro*, το isatuximab δρα μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από την Fc της IgG όπως: εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP) και εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDC). Επιπλέον, το isatuximab μπορεί επίσης να προκαλέσει θάνατο των κυττάρων του όγκου προκαλώντας απόπτωση μέσω ενός μηχανισμού που δεν εξαρτάται από την Fc.

*In vitro*, το isatuximab αναστέλλει την ενζυμική δράση του CD38 η οποία καταλύει τη σύνθεση και την υδρόλυση της κυκλικής ADP-ριβόζης (cADPR), ενός παράγοντα κινητοποίησης του ασβεστίου. Το isatuximab αναστέλλει την παραγωγή cADPR από το εξωκυττάριο νικοτιναμιδο-αδενινουκλεοτιδίο (NAD) στα κύτταρα πολλαπλού μυελώματος.

*In vitro*, το isatuximab μπορεί να ενεργοποιήσει τα NK κύτταρα επί απουσίας νεοπλασματικών κυττάρων-στόχων θετικών στο CD38.

*In vivo*, παρατηρήθηκε μείωση του απόλυτου αριθμού του συνόλου των CD16<sup>+</sup> και CD56<sup>+</sup> NK κυττάρων, των CD19<sup>+</sup> B-κυττάρων, των CD4<sup>+</sup> T-κυττάρων και T<sub>REG</sub> (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>) στο περιφερικό αίμα ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με isatuximab.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, η μονοθεραπεία με SARCLISA οδήγησε σε κλωνική επέκταση του φάσματος των υποδοχέων T-κυττάρων, ενδεικτική επίκτητης ανοσολογικής ανταπόκρισης.

Ο συνδυασμός isatuximab και πομαλιδομίδης *in vitro* ενισχύει την κυτταρική λύση των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος που εκφράζουν το CD38 από δραστικά κύτταρα (ADCC), καθώς και με άμεση θανάτωση των κυττάρων του όγκου σε σύγκριση με εκείνη του isatuximab μεμονωμένα. Ζωικά πειράματα *in vivo* στα οποία χρησιμοποιήθηκε ανθρώπινο μοντέλο ξενομοσχεύματος πολλαπλού μυελώματος σε ποντικούς έδειξαν ότι ο συνδυασμός isatuximab και πομαλιδομίδης οδηγεί σε ενισχυμένη αντινεοπλασματική δράση σε σύγκριση με τη δράση του isatuximab ή της πομαλιδομίδης μεμονωμένα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### ICARIA-MM (EFC14335)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην ICARIA-MM (EFC14335), μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαίοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και είχαν εμφανίσει

εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας ή εντός 60 ημερών μετά το τέλος της. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο αποκλείστηκαν.

Συνολικά 307 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Isa-Pd, 154 ασθενείς) ή πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd, 153 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 ημερών έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Η πομαλιδομίδη 4 mg χορηγήθηκε από στόματος μία φορά την ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη (χορηγούμενη από στόματος/ενδοφλεβίως) 40 mg (20 mg για ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών) χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, με ορισμένες μικρές διαφορές. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος 3686) και το 19,9% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 35,7% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 45,1% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 1 στο 53,9% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 44,4% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης και 2 στο 10,4% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 10,5% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 10,4% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab έναντι 10,5% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης εντάχθηκαν στη μελέτη με ιστορικό ΧΑΠ ή άσθματος και 38,6% έναντι 33,3% των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) εντάχθηκαν στο σκέλος του isatuximab έναντι του σκέλους του φαρμάκου σύγκρισης, αντίστοιχα. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την έναρξη στη μελέτη ήταν I στο 37,5% (41,6% στο σκέλος του isatuximab και 33,3% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), II στο 35,5% (34,4% στο σκέλος του isatuximab και στο 36,6% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και III στο 25,1% (22,1% στο σκέλος του isatuximab και στο 28,1% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών. Συνολικά, το 19,5% των ασθενών (15,6% στο σκέλος του isatuximab και 23,5% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την έναρξη στη μελέτη, del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 12,1% (9,1% στο σκέλος του isatuximab και 15,0% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), στο 8,5% (7,8% στο σκέλος του isatuximab και 9,2% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και στο 1,6% (0,6% στο σκέλος του isatuximab και 2,6% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών, αντίστοιχα.

Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 3 (εύρος 211). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και το 56,4% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλειοψηφία των ασθενών (92,5%) ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, το 75,9% σε αναστολέα πρωτεασώματος και το 72,6% σε αμφότερες τις θεραπείες με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και αναστολέα πρωτεασώματος και το 59% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή θεραπείας.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 41,0 εβδομάδες στην ομάδα Isa-Pd σε σύγκριση με 24,0 εβδομάδες στην ομάδα Pd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ICARIA-MM. Η βελτίωση της PFS αντιπροσώπευε 40,4% μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία Isa-Pd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS στις Εικόνες 1 και 2:



**Πίνακας 7: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N =154</b>	<b>Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 153</b>
<b>Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου<sup>a b</sup></b>		
Διάρκεια (μήνες) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Αναλογία κινδύνου <sup>c</sup> [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) <sup>e</sup>	0,0010	
<b>Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης<sup>d</sup></b> Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] <sup>e</sup>	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρκμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95%]	2,795 [1,715-4,562]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>e</sup>	<0,0001	
Απόλυτα πλήρης ανταπόκριση (sCR) + Πλήρης ανταπόκριση (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR ή καλύτερη n(%)</b> [95% CI] <sup>e</sup>	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρκμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95%]	5,026 [2,514-10,586]	

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N =154	Πομαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη N = 153
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Διάρκεια Ανταπόκρισης</b> <sup>f *</sup> Διάμεση τιμή σε μήνες [95% CI] <sup>g</sup>	13,27 [10,612-ΔΕ]	11,07 [8,542-ΔΕ]

<sup>a</sup> Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική ανασκόπηση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

<sup>b</sup> Για τους ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου ή θάνατο πριν από την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων για την ανάλυση ή την ημερομηνία έναρξης της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα πραγματοποιήθηκε περικοπή κατά την ημερομηνία της τελευταίας έγκυρης αξιολόγησης της νόσου που δεν ανέδειξε εξέλιξη της νόσου και διεξήχθη πριν από την έναρξη της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα (εάν υφίστατο) ή την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο.

<sup>c</sup> Διαστρωμάτωση με βάση την ηλικία (<75 ετών έναντι ≥75 ετών) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2 ή 3 έναντι >3) σύμφωνα με το IRT.

<sup>d</sup> Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

<sup>e</sup> Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

<sup>f</sup> Η διάρκεια της θεραπείας καθορίστηκε για τους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ≥PR (93 ασθενείς στο σκέλος του isatuximab και 54 ασθενείς στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης). Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

<sup>g</sup> Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowley.

\*Ημερομηνία περικοπής 11 Οκτωβρίου 2018. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης =11,60 μήνες. HR<1 ευνοεί το σκέλος Isa-Pd.

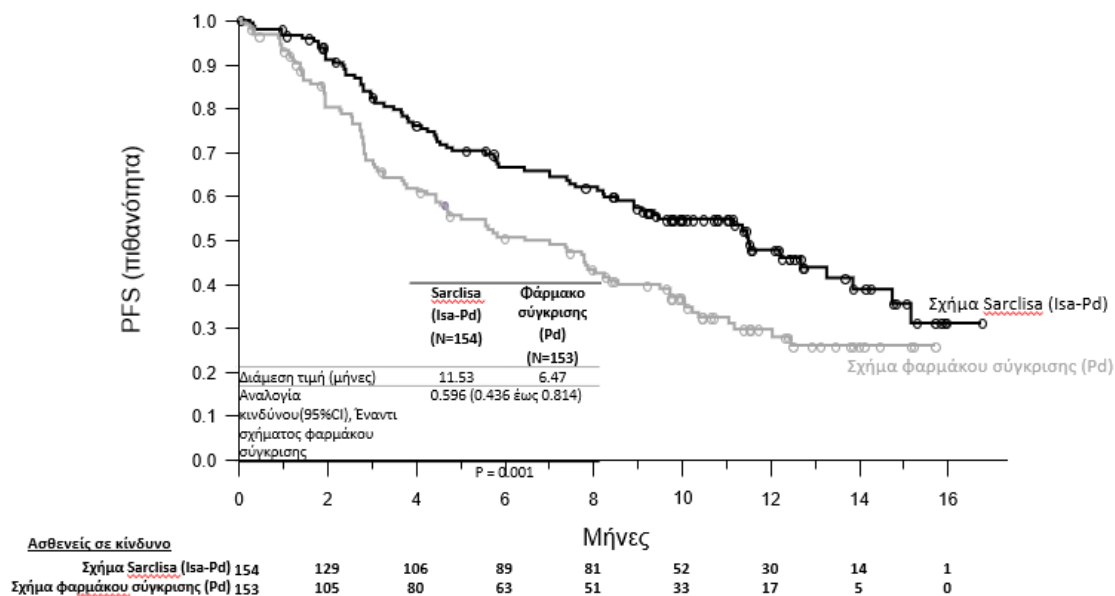
ΔΕ: δεν επετεύχθη

Στους ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου), η διάμεση PFS ήταν 7,49 (95% CI: 2,628 έως NC) στην ομάδα Isa-Pd και 3,745 (95% CI: 2,793 έναντι 7,885) στην ομάδα Pd (HR=0,655, 95% CI: 0,334 έως 1,283). Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα Isa-Pd παρατηρήθηκαν επίσης στους ασθενείς ηλικίας ≥75 ετών (HR=0,479, 95% CI: 0,242 έως 0,946), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR=0,635, 95% CI: 0,363 έως 1,110), με αρχική κάθαρση κρεατινίνης <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR=0,502, 95% CI: 0,297 έως 0,847), με > 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (HR=0,590, 95% CI: 0,356 έως 0,977), σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR=0,593, 95% CI: 0,431 έως 0,816) ή αναστολέα πρωτεασώματος (HR=0,578, 95% CI: 0,405 έως 0,824), καθώς και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή πριν από την ένταξη στη μελέτη (HR= 0,601, 95% CI: 0,436 έως 0,828).

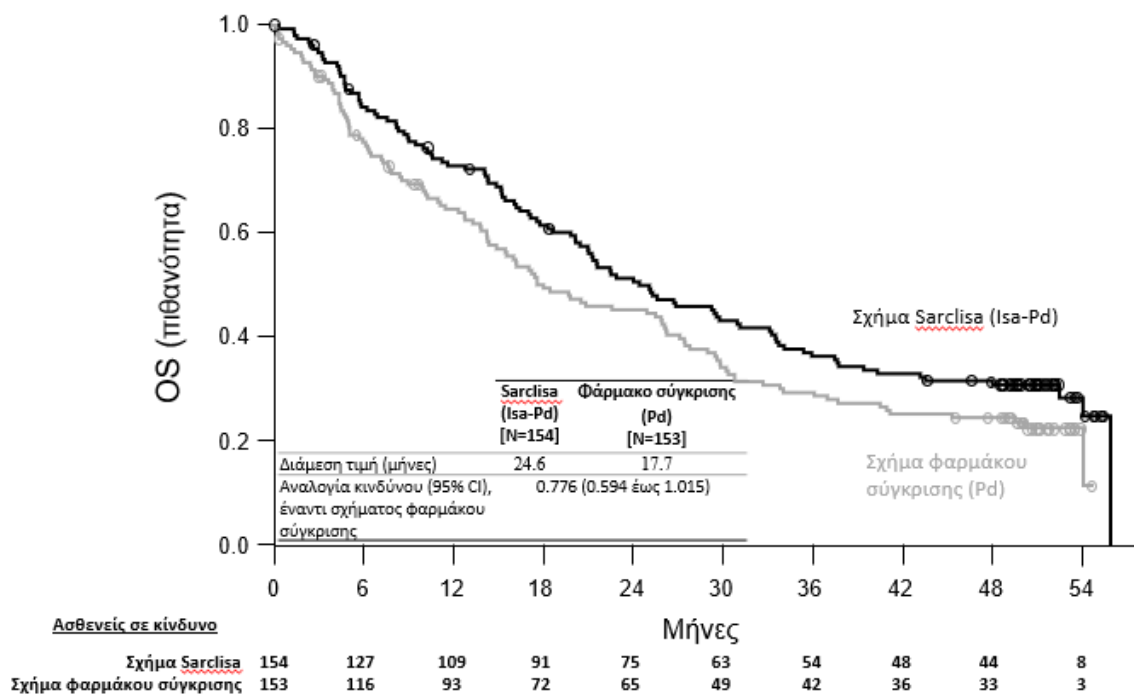
Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Isa-Pd σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με daratumumab (1 ασθενής στο σκέλος του isatuximab και κανένας ασθενής στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης).

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση στους ανταποκριθέντες ήταν 35 ημέρες στην ομάδα Isa-Pd έναντι 58 ημερών στην ομάδα Pd. Σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 52,44 μηνών, η τελική διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 24,57 μήνες στην ομάδα Isa-Pd και 17,71 μήνες στην ομάδα Pd (HR=0,776, 95% CI: 0,594 έως 1,015).

**Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM (αξιολόγηση μέσω IRC)**



**Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM**



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2023

Στη μελέτη ICARIA-MM (EFC14335), για την έγχυση του isatuximab χρησιμοποιήθηκε όγκος βασισμένος στο σωματικό βάρος. Η μέθοδος έγχυσης σταθερού όγκου, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2, αξιολογήθηκε στο Μέρος Β της μελέτης TCD14079 και οι προσομοιώσεις φαρμακοκινητικής επιβεβαίωσαν ελάχιστες διαφορές στη φαρμακοκινητική μετά από έγχυση χρησιμοποιώντας όγκο βασισμένο στο σωματικό βάρος του ασθενούς και έγχυση χρησιμοποιώντας σταθερό όγκο 250 mL (βλ. παράγραφο 5.2). Στο Μέρος Β της μελέτης TCD14079, δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ως προς την ασφάλεια ή διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε σύγκριση με την ICARIA-MM.

#### IKEMA (EFC15246)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκαν στην IKEMA (EFC15246), μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με carfilzomib ή ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38 αποκλείστηκαν. Συνολικά 302 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 για να λάβουν SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Isa-Kd, 179 ασθενείς) ή carfilzomib και δεξαμεθαζόνη (Kd, 123 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 ημερών έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το SARCLISA 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Το carfilzomib χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση στη δόση των 20 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 2, στη δόση των 56 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 8, 9, 15 και 16 του κύκλου 1 και στη δόση των 56 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 των επόμενων κύκλων, καθένας από τους οποίους ήταν διάρκειας 28 ημερών. Η δεξαμεθαζόνη (I.V. τις ημέρες έγχυσης του isatuximab και/ή του carfilzomib και PO τις υπόλοιπες ημέρες) στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 33-90) και το 8,9% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 53,1% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και 59,3% στην ομάδα Kd, 1 στο 40,8% στην ομάδα Isa-Kd και 36,6% στην ομάδα Kd και 2 στο 5,6% στην ομάδα Isa-Kd και 4,1% στην ομάδα Kd και 3 στο 0,6% στην ομάδα Isa-Kd και σε 0% στην ομάδα Kd. Το ποσοστό των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ήταν 24,0% στην ομάδα Isa-Kd έναντι 14,6% στην ομάδα Kd. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν I στο 53,0%, II στο 31,1% και III στο 15,2% των ασθενών. Το στάδιο σύμφωνα με το Αναθεωρημένο ISS (R-ISS) ήταν I στο 25,8%, II στο 59,6% και III στο 7,9% των ασθενών. Συνολικά, το 24,2% των ασθενών είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη. Del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 11,3%, 13,9% και 2,0% των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, gain(1q21) υπήρχε στο 42,1% των ασθενών.

Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 2 (εύρος 1-4) και το 44,4% των ασθενών είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Συνολικά, το 89,7% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, το 78,1% είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά (συμπεριλαμβανομένου του 43,4% που είχαν λάβει προηγουμένως λεναλιδομίδη) και το 61,3% είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Συνολικά, το 33,1% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, το 45,0% ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά (συμπεριλαμβανομένου του 32,8% που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη) και το 20,5% ήταν ανθεκτικοί σε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και ένα ανοσοτροποποιητικό.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80,0 εβδομάδες για την ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 61,4 εβδομάδες για την ομάδα Kd.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης IKEMA. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 20,73 μήνες, η αρχική ανάλυση της PFS έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS που αντιπροσωπεύεται από 46,9% μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Isa-Kd σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kd.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS στις Εικόνες 3 και 4:

**Πίνακας 8: Αποτελεσματικότητα του SARCLISA σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη έναντι carfilzomib και δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας)**

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N =179	Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 123
<b>Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου<sup>a</sup></b> Διάμεση (μήνες) [95% CI] Αναλογία κινδύνου <sup>b</sup> [99% CI] Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) <sup>b</sup>	ΔΕ [ΔΕ -ΔΕ]	19,15 [15,77-ΔΕ]
	0,531 [0,318-0,889] 0,0013	
<b>Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης<sup>c</sup></b> Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] <sup>d</sup> Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>b</sup>	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	39,7%	27,6%
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	33,0%	28,5%
Μερική ανταπόκριση (PR)	14,0%	26,8%
<b>VGPR ή καλύτερη</b> (sCR+CR+VGPR) [95% CI] <sup>d</sup> Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>b e</sup>	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687-0,6503]
	0,0021	
<b>CR<sup>f</sup></b> [95% CI] <sup>d</sup>	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 έως 0,3643]
<b>Ποσοστό αρνητικότητας ως προς την Ελάχιστη Υπολειμματική Νόσο<sup>g</sup></b> [95% CI] <sup>d</sup> Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>b e</sup>	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N =179	Carfilzomib + δεξαμεθαζόνη N = 123
Διάρκεια Ανταπόκρισης <sup>h</sup> *(PR ή καλύτερη) Διάμεση τιμή σε μήνες [95% CI] <sup>i</sup> Αναλογία κινδύνου <sup>b</sup> [95% CI]	ΔΕ [ΔΕ-ΔΕ]	ΔΕ [14,752-ΔΕ]
	0,425 [0,269-0,672]	

<sup>a</sup> Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική επανεξέταση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

<sup>b</sup> Διαστρωμάτωση με βάση τον αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας (1 έναντι >1) και το R-ISS (I ή II έναντι III έναντι μη ταξινομημένου σταδίου) σύμφωνα με το IRT.

<sup>c</sup> Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

<sup>d</sup> Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Ονομαστική τιμή p.

<sup>f</sup> Ο έλεγχος της CR πρόκειται να γίνει με τελική ανάλυση.

<sup>g</sup> Με βάση επίπεδο ευαισθησίας 10<sup>-5</sup> βάσει NGS στον πληθυσμό ITT.

<sup>h</sup> Με βάση τους ανταποκριθέντες στον πληθυσμό ITT. Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

<sup>i</sup> Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowley.

\* Ημερομηνία περικοπής 7 Φεβρουαρίου 2020. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης=20,73 μήνες. HR<1 ευνοεί το σκέλος Isa-Kd.

ΔΕ: δεν επετεύχθη.

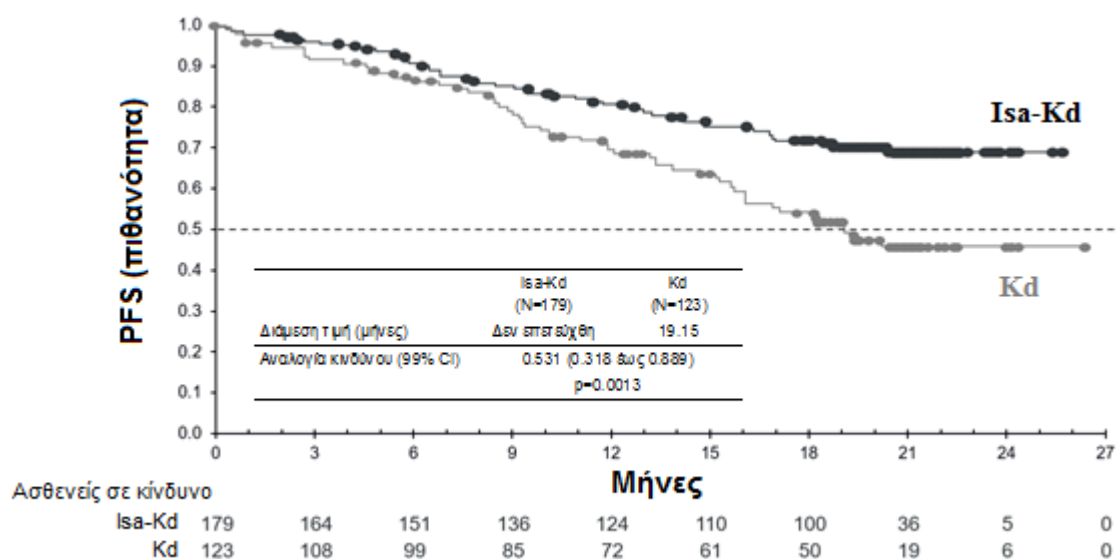
Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα Isa-Kd παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου, HR = 0,724, 95% CI: 0,361 έως 1,451), με χρωμοσωμική ανωμαλία gain (1q21) (HR=0,569, 95% CI: 0,330 έως 0,981), σε ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών (HR =0,429, 95% CI: 0,248 έως 0,742), με αρχικό eGFR(MDRD) <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR=0,273, 95% CI: 0,113 έως 0,660), με >1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας (HR=0,479, 95% CI: 0,294 έως 0,778), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR=0,650, 95% CI: 0,295 έως 1,434) και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR=0,598, 95% CI: 0,339 έως 1,055).

Στην ανάλυση ευαισθησίας χωρίς περικοπή για περαιτέρω θεραπεία κατά του μυελώματος, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη (ΔΕ) στην ομάδα Isa-Kd έναντι 19,0 μηνών (95% CI: 15,38 έως ΔΕ) στην ομάδα Kd (HR=0,572, 99% CI: 0,354 έως 0,925, p=0,0025).

Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Isa-Kd σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με daratumumab (1 ασθενής στο σκέλος του isatuximab και κανένας ασθενής στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης).

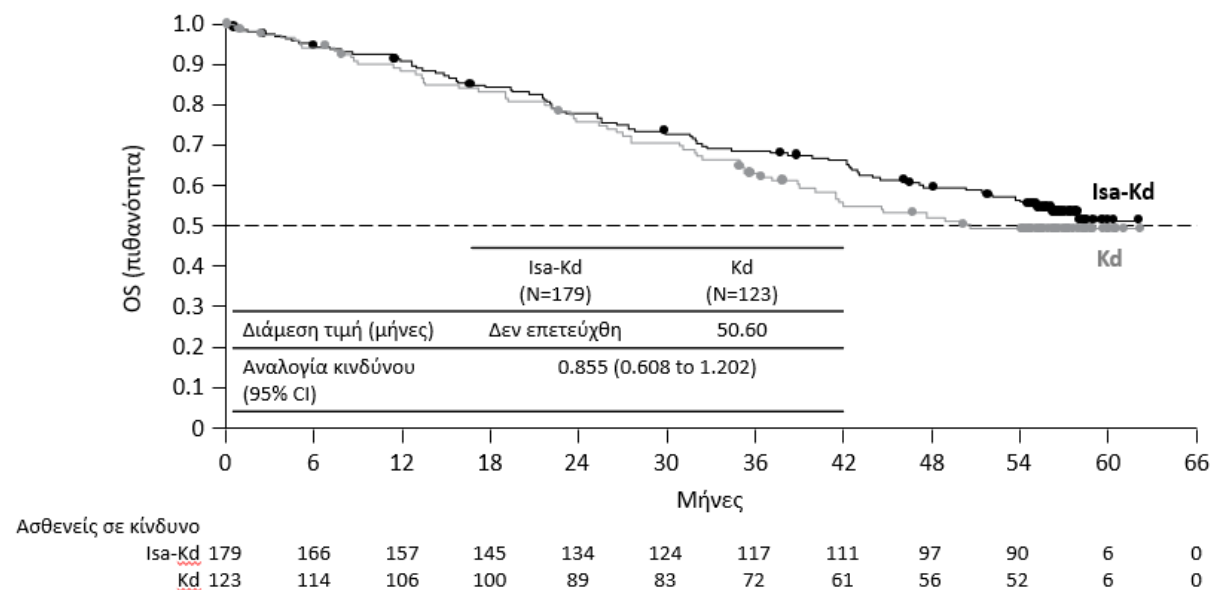
Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση ήταν 1,08 μήνες στην ομάδα Isa-Kd και 1,12 μήνες στην ομάδα Kd. Ο διάμεσος χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά του μυελώματος ήταν 43,99 μήνες στην ομάδα Isa-Kd και 25,00 μήνες στην ομάδα Kd (HR=0,583, 95% CI: 0,429 έως 0,792).

**Εικόνα 3 – Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – IKEMA (αξιολόγηση μέσω IRC)**



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2020.

**Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – IKEMA**



Ημερομηνία περικοπής δεδομένων = 07 Φεβρουαρίου 2023

Στους ασθενείς με eGFR (MDRD) <50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> κατά την έναρξη της μελέτης, πλήρης νεφρική ανταπόκριση (≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> σε ≥1 αξιολόγηση μετά την έναρξη) παρατηρήθηκε στο 52,0% (13/25) των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 30,8% (4/13) στην ομάδα Kd. Διατηρούμενη πλήρης νεφρική ανταπόκριση (≥60 ημέρες) εμφανίστηκε στο 32,0% (8/25) των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 7,7% (1/13) στην ομάδα Kd. Στους 4 ασθενείς στην ομάδα Isa-Kd και στους 3 ασθενείς στην ομάδα Kd με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στην έναρξη της μελέτης (eGFR (MDRD) >15 έως <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ελάχιστη νεφρική ανταπόκριση (≥30 έως <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> σε ≥1 αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης) παρατηρήθηκε στο 100% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd και στο 33,3% των ασθενών στην ομάδα Kd.

Σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 43,96 μηνών, η τελική ανάλυση PFS έδειξε διάμεση PFS 35,65 μήνες για την ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 19,15 μήνες για την ομάδα Kd, με αναλογία κινδύνου 0,576 (95,4% CI: 0,418 έως 0,792). Η τελική πλήρης ανταπόκριση, που προσδιορίστηκε

χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη ειδική για το isatuximab δοκιμασία IFE (Sebia Hydrashift) (βλ. παράγραφο 4.5), ήταν 44,1% στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 28,5% στην ομάδα Kd, με αναλογία πιθανοτήτων 2,094 (95% CI: 1,259 έως 3,482, περιγραφικό  $p=0,0021$ ). Τόσο η αρνητικότητα της MRD όσο και η CR απαντήθηκαν στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα Isa-Kd σε σύγκριση με 12,2% στην ομάδα Kd, με αναλογία πιθανοτήτων 2,571 (95% CI: 1,354 έως 4,882, περιγραφικό  $p=0,0015$ ). Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 56,61 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη στην ομάδα Isa-Kd (95% CI: 52,172 έως NR) και ήταν 50,60 μήνες στην ομάδα Kd (95% CI: 38,932 έως NR) (HR=0,855, 95% CI: 0,608 έως 1,202).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το SARCLISA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Μια φάσης 2, μελέτη μονού σκέλους, σε 67 παιδιατρικούς ασθενείς διεξήχθη σε 3 ξεχωριστές κοόρτες νόσου. Πενήντα εννέα ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική T-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (T-ALL, 11 ασθενείς), B-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (B-ALL, 25 ασθενείς) και οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML, 23 ασθενείς) αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. Για τους ασθενείς με T-ALL και B-ALL, η θεραπεία αποτελούνταν από έναν κύκλο εφόδου και έναν κύκλο εδραίωσης. Για ασθενείς με AML, η θεραπεία περιλάμβανε έως και δύο κύκλους εφόδου. Η διάμεση ηλικία ήταν 8 έτη (εύρος 17 μηνών έως 17 ετών). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με SARCLISA σε συνδυασμό με τυπικές χημειοθεραπείες (π.χ. αντιμεταβολίτες, ανθρακυκλίνες και αλκυλιωτικούς παράγοντες). Στην ενδιάμεση ανάλυση, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, που ορίζεται ως πλήρης ανταπόκριση, CR, ή πλήρης ανταπόκριση με ατελή περιφερειακή ανάκτηση, CRi), δεν πληρούσε το προκαθορισμένο στατιστικό όριο στις 3 κοορτές με 52,0% των ασθενών με B-ALL, 45,5% των ασθενών με T-ALL και το 60,9% των ασθενών με AML να φθάνουν σε πλήρη ανταπόκριση (CR+CRi). Η μελέτη διακόπηκε μετά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του isatuximab αξιολογήθηκε σε 476 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση ως μεμονωμένος παράγοντας ή σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 1 έως 20 mg/kg, χορηγούμενες είτε μία φορά την εβδομάδα, κάθε 2 εβδομάδες, ή κάθε 2 εβδομάδες για 8 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες, ή μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες.

Το isatuximab εμφανίζει μη γραμμική φαρμακοκινητική με διαμεσολαβούμενη από τον στόχο διάθεση του φαρμάκου λόγω της σύνδεσης στον CD38 υποδοχέα.

Η έκθεση στο isatuximab (περιοχή κάτω από την καμπύλη πλάσματος-χρόνου για το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων AUC) αυξάνεται κατά τρόπο μεγαλύτερο από ανάλογο προς τη δόση από το 1 έως τα 20 mg/kg μετά από σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες, ενώ δεν παρατηρείται απόκλιση στην αναλογικότητα προς τη δόση μεταξύ των 5 και 20 mg/kg μετά από χορήγηση μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες. Αυτό οφείλεται στην υψηλή συνεισφορά της μη γραμμικής, διαμεσολαβούμενης στη συνολική κάθαρση σε δόσεις κάτω των 5 mg/kg, η οποία καθίσταται αμελητέα στις υψηλότερες δόσεις. Μετά από χορήγηση isatuximab 10 mg/kg κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 18 εβδομάδες με συσσώρευση 3,1 φορές. Στη μελέτη ICARIA-MM, μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, η μέση (CV%) προβλεπόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα  $C_{max}$  και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 351  $\mu\text{g/mL}$  (36,0%) και 72.600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  (51,7%), αντίστοιχα. Παρόλο που η αλλαγή από τη μέθοδο χορήγησης της έγχυσης του isatuximab με όγκο βασιζόμενο στο σωματικό βάρος στη μέθοδο της έγχυσης σταθερού όγκου οδήγησε σε αλλαγές της  $t_{max}$ , η αλλαγή είχε περιορισμένη επίδραση στη φαρμακοκινητική με συγκρίσιμη προσομοιωμένη  $C_{max}$  σε



σταθεροποιημένη κατάσταση (283 µg/mL έναντι 284 µg/mL) και  $C_{\text{trough}}$  στις 4 εβδομάδες (119 µg/mL έναντι 119 µg/mL) για ασθενή με μέσο βάρος (76 kg). Επίσης οι τιμές  $C_{\text{max}}$  και  $C_{\text{trough}}$  ήταν συγκρίσιμες και για άλλες ομάδες βάρους ασθενών. Στη μελέτη IKEMA, μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, η μέση (CV%) προβλεπόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα  $C_{\text{max}}$  και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 637 µg/mL (30,9%) and 152.000 µg.h/mL (37,8%), αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική του isatuximab και της πομαλιδομίδης ή του isatuximab και του carfilzomib δεν επηρεάστηκε από τη συγχρόνησή τους.

#### Κατανομή

Ο εκτιμώμενος συνολικός όγκος κατανομής του isatuximab είναι 8,75 L.

#### Μεταβολισμός

Ως μεγάλη πρωτεΐνη, το isatuximab αναμένεται να μεταβολίζεται από μη κορέσιμες πρωτεολυτικές διεργασίες καταβολισμού.

#### Αποβολή

Το isatuximab αποβάλλεται μέσω δύο παράλληλων οδών, μίας μη γραμμικής, διαμεσολαβούμενης από τον στόχο οδού που επικρατεί στις χαμηλές συγκεντρώσεις, καθώς και μίας μη ειδικής γραμμικής οδού που επικρατεί στις υψηλότερες συγκεντρώσεις. Στο εύρος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα, επικρατεί η γραμμική οδός, η οποία μειώνεται με την πάροδο του χρόνου κατά 50% στην τιμή 9,55 mL/h (0,229 L/ημέρα) σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Αυτό σχετίζεται με τελική ημίσεια ζωή 28 ημερών.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικία

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής 476 ασθενών ηλικίας 36 έως 85 ετών έδειξαν συγκρίσιμη έκθεση στο isatuximab σε ασθενείς ηλικίας <75 ετών (n=406) έναντι ≥ 75 ετών (n=70).

##### Φύλο

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με 207 γυναίκες (43,5%) και 269 άνδρες (56,5%) ασθενείς δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική του isatuximab.

##### Φυλή

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με 377 Καυκάσιους (79%), 25 Ασιάτες (5%), 18 Μαύρους (4%) και 33 ασθενείς άλλης φυλής (7%) δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική του isatuximab.

##### Σωματικό βάρος

Βάσει μίας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 476 ασθενείς, η κάθαρση του isatuximab αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, υποστηρίζοντας τον υπολογισμό της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του isatuximab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Από τους 476 ασθενείς των αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, 65 ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη >1 έως 1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN] και 1 ασθενής είχε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του isatuximab. Η επίδραση της μέτριας (ολική χολερυθρίνη >1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) και της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη >3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική του isatuximab δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, επειδή το isatuximab είναι

μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται η αποβολή του μέσω μεταβολισμού διαμεσολαβούμενου από τα ηπατικά ένζυμα και, ως εκ τούτου, οι διακυμάνσεις της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του isatuximab (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του isatuximab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε 476 ασθενείς περιελάμβαναν 192 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ( $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$  εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (e-GFR)  $<90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), 163 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq$  e-GFR  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) και 12 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (e-GFR  $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Οι αναλύσεις δεν έδειξαν κλινικά σημαντική επίδραση της ήπιας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του isatuximab σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μια Φαρμακοκινητική ανάλυση σε 22 ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε αιμοκάθαρση (eGFR  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) δεν έδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ESRD στη φαρμακοκινητική του isatuximab σε σύγκριση με εκείνες της φυσιολογικής, ήπιας ή μέτριας νεφρικής λειτουργίας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στον πληθυσμό παιδιατρικών ασθενών (από 17 μηνών έως 17 ετών), μετά την πρώτη χορήγηση isatuximab, μεταξύ των 3 κοορτών, η μέση  $C_{\max}$  κυμαινόταν από 322 έως 433  $\mu\text{g/mL}$ , η μέση  $AUC_{1\text{week}}$  από 28.592 έως 31.703  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  και μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις isatuximab για 3 εβδομάδες, η αθροιστική μέση AUC κυμαινόταν από 130.862 έως 148.397  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ . Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής που αναφέρθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό με AML και ALL ήταν σύμφωνα με αυτά από ενήλικες με ALL και MM στην ίδια δόση isatuximab.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αν και το είδος που επιλέχθηκε δεν ανταποκρίνεται φαρμακολογικά και, ως εκ τούτου, η συνάφεια για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη  
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
Ιστιδίνη  
Πολυσορβικό 80  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος έγχυσης SARCLISA κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 2°C - 8°C, και ακολούθως για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C - 25°C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραιώση έγινε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Δεν απαιτείται προστασία από το φως κατά την αποθήκευση σε ασκό έγχυσης.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

5 ml πυκνού διαλύματος που περιέχουν 100 mg isatuximab σε φιαλίδιο των 6 mL από άχρωμο, διαφανές γυαλί τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με ETFE (συμπολυμερές αιθυλενίου και τετραφθοροαιθυλενίου). Τα φιαλίδια φέρουν σφράγιση από αλουμίνιο με γκρίζο αποσπώμενο καπάκι. Ο όγκος πλήρωσης είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζεται η αφαίρεση 5 mL (δηλ. 5,4 mL). Συσκευασία του ενός ή των τριών φιαλιδίων.

25 ml πυκνού διαλύματος που περιέχουν 500 mg isatuximab σε φιαλίδιο των 30 mL από άχρωμο, διαφανές γυαλί τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτύλιο επικαλυμμένο με ETFE (συμπολυμερές αιθυλενίου και τετραφθοροαιθυλενίου). Τα φιαλίδια φέρουν σφράγιση από αλουμίνιο με μπλε αποσπώμενο καπάκι. Ο όγκος πλήρωσης είναι τέτοιος ώστε να εξασφαλίζεται η αφαίρεση 25 mL (δηλ. 26 mL). Συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### Παρασκευή για την ενδοφλέβια χορήγηση

Η παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.

- Η δόση (mg) του πυκνού διαλύματος SARCLISA θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς (μετράται πριν από κάθε κύκλο ώστε να μπορεί να προσαρμόζεται αναλόγως η χορηγούμενη δόση, βλ. παράγραφο 4.2). Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα από ένα φιαλίδια για να παρασκευαστεί η απαιτούμενη δόση για τον ασθενή.
- Τα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος SARCLISA θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από την αραιώση για να διασφαλιστεί ότι δεν περιέχουν σωματίδια και δεν είναι αποχρωματισμένα.
- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
- Από έναν ασκό διαλύτη των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%, θα πρέπει να αφαιρεθεί όγκος διαλύτη ίσος με τον απαιτούμενο όγκο του πυκνού διαλύματος SARCLISA.
- Από το φιαλίδιο του SARCLISA θα πρέπει να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος πυκνού διαλύματος SARCLISA και να αραιωθεί στον ασκό έγχυσης των 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%.
- Ο ασκός έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένος από πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με δις (2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή αιθυλοβινυλεστέρα (EVA).
- Ομογενοποιήστε απαλά το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας τον ασκό. Μην ανακινείτε.

### Χορήγηση

- Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ ενδοφλέβιας έγχυσης (σε PE, PVC με ή χωρίς DEHP, πολυβουταδιένιο (PBD) ή πολουρεθάνη (PU)) με εν σειρά φίλτρο 0,22 μικρών (σουλφονικός πολυαιθέρας (PES), πολυσουλφόνη ή νάιλον).
- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χορηγείται για μία χρονική περίοδο που θα εξαρτηθεί από τον ρυθμό έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεν απαιτείται προστασία από το φως για τον παρασκευασμένο ασκό έγχυσης σε ένα τυπικό περιβάλλον με τεχνητό φως.
- Το διάλυμα SARCLISA δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.

### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Μαΐου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11/04/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.