

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 Säugtier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters, CHO).

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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SARCLISA ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Prämedikation

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen 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).
- 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- H2-Antagonisten (50 mg Ranitidin intravenös 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 In-

fusionen 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.

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 infusionsbedingte Reaktion 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 4 auf, ist die Anwendung von SARCLISA so lange aufzuschieben, bis sich die Neutrophilenzahl auf mindestens $1,0 \times 10^9/l$ verbessert (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis SARCLISA beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isatuximab-Regime) entsprechend dem Schema in Tabelle 1:

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

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

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

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

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 infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung“ unten).

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zu Rate 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 der klinischen Sicherheit wird bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), gibt es keine Hinweise, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patienten hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SARCLISA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 2 angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2.

Anpassungen der Anwendung sind vorzunehmen, wenn infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4):

- Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen vom Grad 2 (mittelschwer) ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogenen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wiederaufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 2 angegeben schrittweise erhöht werden.
- Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, nach anfänglicher Verbesserung durch geeignete Arzneimittel erneut auftreten, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind (Grad ≥ 3), muss SARCLISA dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zu-

Tabelle 2: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	Verdünnungsvolumen	Initiale Geschwindigkeit	Infusionsbedingte Reaktion 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 alle 30 Minuten	200 ml/Stunde
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	–	–	200 ml/Stunde

sätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.

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.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei 38,2 % der mit SARCLISA behandelten Patienten wurden infusionsbedingte Reaktionen, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle infusionsbedingten Reaktionen begannen während der ersten SARCLISA-Infusion und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, sind Patienten vor der SARCLISA-Infusion mit einer Prämedikation mit Paracetamol, H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern, 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 verbessern, nach anfänglicher Verbesserung durch geeignete Arzneimittel erneut auftreten, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, müssen SARCLISA dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Neutropenie

Bei mit SARCLISA behandelten Patienten wurden Neutropenien vom Grad 3–4 bei Laboruntersuchungen (84,9 %) und neutropenische Komplikationen (30,3 %) beobachtet (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).

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 antibiotische, antimykotische und antivirale Prophylaxe kann während der Behandlung erwogen werden.

Sekundäre Primärtumore

In der Studie ICARIA-MM wurden sekundäre Primärtumore (*second primary malignancies*, SPMs) bei 6 Patienten (3,9 %), die mit SARCLISA behandelt wurden, und bei 1 Patient (0,7 %), der Pomalidomid und Dexamethason erhielt, berichtet. Diese beinhalteten Plattenepithelkarzinome der Haut bei vier mit SARCLISA und einem mit Pomalidomid und Dexamethason behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des kutanen Plattenepithelkarzinoms fort. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 3 %. Ärzte sollten 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.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38, das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem

falsch positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. 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). Zurzeit liegen keine Informationen vor, wie lange die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test nach der letzten SARCLISA-Infusion bestehen bleibt. Basierend auf der Halbwertszeit von Isatuximab wird davon ausgegangen, dass ein durch Isatuximab beeinflusster indirekter Coombs-Test für circa 6 Monate nach der letzten Infusion positiv ausfallen kann.

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (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 bei einigen Patienten mit IgG-Kappa-Myelomprotein beeinflussen. Zweihundzwanzig Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm, die die VGPR (*Very Good Partial Response*, sehr gutes partielles Ansprechen)-Kriterien mit nur geringer positiver Immunfixation erfüllten, wurden auf Interferenz untersucht. Serumproben dieser Patienten wurden mittels Massenspektrometrie untersucht, um das Isatuximab-Signal vom Signal des M-Myelomproteins zu trennen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isatuximab hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid 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 Immunfixations-Tests

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE), die zur Überwachung des M-Proteins angewendet werden, detektiert werden und könnte die Genauigkeit bei der Klassifikation des Ansprechens nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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 zu Rate 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) sind Neutropenie (46,7%), infusionsbedingte Reaktionen (38,2%), Pneumonie (30,9%), Infektion der oberen Atemwege (28,3%), Diarrhö (25,7%) und Bronchitis (23,7%).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonie (9,9%) und febrile Neutropenie (6,6%).

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 in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

Die Auswahl der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis einer Inzidenz $\geq 5\%$ (alle Grade) oder $\geq 2\%$ (Grad ≥ 3) bei Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm und wenn die Inzidenz im Isatuximab-Behandlungsarm um $\geq 5\%$ höher war als im Vergleich zum Kontrollarm (Pomalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason). Die Begriffe Vorhofflimmern und Plattenepithelkarzinom der Haut wurden aufgrund ihrer klinischen Relevanz hinzugefügt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4.

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Die Inzidenz von unterbrochenen Infusionen aufgrund von infusionsbedingten Reaktionen betrug 28,9%. Der mediane Zeitraum bis zur Unterbrechung der Infusion betrug 55 Minuten.

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion wurde bei 2,6%

der Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm berichtet.

Infektionen

In ICARIA-MM betrug die Inzidenz für Infektionen vom Grad 3 oder höher 42,8%. Pneumonie war die am häufigsten berichtete schwere Infektion vom Grad 3, die bei 21,7% der Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm berichtet wurde im Vergleich zu 16,1% im Kontrollarm (Pomalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason), und vom Grad 4, die bei 3,3% der Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm berichtet wurde im Vergleich zu 2,7% im Kontrollarm. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Infektion wurde bei 2,6% der Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm berichtet im Vergleich zu 5,4% im Kontrollarm. Infektionen mit Todesfolge wurden bei 3,3% der Patienten im Isatuximab-Behandlungsarm berichtet im Vergleich zu 4,0% im Kontrollarm.

Hämatologische Laborwerte

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4.

Immunogenität

In 6 klinischen Studien zum Multiplen Myelom (MM) mit Isatuximab als Monotherapie und in Kombinationstherapien, einschließlich ICARIA-MM, (n = 564) betrug die Inzidenz von auf die Behandlung zurückzuführenden Anti-Drug-Antibodies (ADA) 2,3%. Auswirkungen der ADA auf die Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Isatuximab wurden nicht beobachtet.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen 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

Tabelle 3a: Nebenwirkungen, berichtet bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden (ICARIA-MM-Studie)

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%) (n = 152)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^b	Sehr häufig	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infektion der oberen Atemwege*	Sehr häufig	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronchitis*	Sehr häufig	36 (23,7)	5 (3,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Plattenepithelkarzinom der Haut	Häufig	4 (2,6)	2 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^c	Sehr häufig	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febrile Neutropenie	Sehr häufig	18 (11,8)	18 (11,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit*	Häufig	15 (9,9)	2 (1,3)
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	7 (4,6)	3 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe*	Sehr häufig	23 (15,1)	6 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö*	Sehr häufig	39 (25,7)	3 (2,0)
	Übelkeit*	Sehr häufig	23 (15,1)	0
	Erbrechen*	Sehr häufig	18 (11,8)	2 (1,3)
Untersuchungen	Gewichtsabnahme*	Häufig	10 (6,6)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion	Sehr häufig	58 (38,2)	4 (2,6)

^a In Tabelle 3 sind nur therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (*treatment emerging adverse events, TEAE*) berichtet. Hämatologische Laborwerte sind in Tabelle 4 berichtet.

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

^c Hämatologische Laborwerte wurden nur als TEAE bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllt und/oder als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*adverse event of special interest, AESI*) eingestuft waren.

* Kein Grad 4

Tabelle 4: Auffällige hämatologische Laborwerte bei Patienten, die Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason erhielten im Vergleich zu Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (ICARIA-MM)

Laborparameter	SARCLISA + Pomalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason n (%) (n = 152)			Pomalidomid + niedrig dosiertes 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.

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: L01XC38.

Wirkmechanismus

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der an ein spezifisches extra-

zelluläres 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 Nicotinamidadeninucleotid (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 Zellyse von CD38-exprimierenden Zellen des Multiplen Myeloms durch Effektorzellen (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 Antitumor-Aktivität führt im Vergleich zur Aktivität von Isatuximab oder Pomalidomid allein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit ICARIA-MM (EFC14335)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von SARCLISA in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason wurden in ICARIA-MM (EFC14335), einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, 2-armigen Phase-III-Studie, bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom untersucht. Die Patienten hatten mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten, einschließlich Lenalidomid und eines Proteasom-Inhibitors (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 niedrig dosiertem Dexamethason (Isatuximab-Arm, 154 Patienten) oder Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Kontrollarm, 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) in niedriger Dosis (40 mg; 20 mg bei Patienten \geq 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 \geq 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 Isatuximab-Behandlungsarm, während es 24,0 Wochen im Kontrollarm waren.

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

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 angegeben, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6.

Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (zentrale Laborauswertungen) betrug das mediane PFS 7,49 Monate (95 %-KI: 2,628-n. b. [nicht berechenbar]) im Isatuximab-Behandlungsarm und 3,745 Monate (95 %-KI: 2,793–7,885) im Kontrollarm (HR = 0,655; 95 %-KI: 0,334–1,283). Verbesserung beim PFS im Isatuximab-Behandlungsarm 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 Isatuximab 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

Isatuximab-Arm im Vergleich zu 58 Tagen im Kontrollarm. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,56 Monaten im Isatuximab-Arm und 11,73 Monaten im Kontrollarm wurde das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Hazard Ratio für das OS betrug 0,687 (95 %-KI: 0,461–1,023, p-Wert = 0,0631).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6 und Abbildung 2 auf Seite 7.

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 bestätigen nur minimale Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen der Anwendung des Injektionsvolumens auf Basis des Körpergewichts des Patienten und des fixen Volumens von 250 ml (siehe Abschnitt 5.2). In der Studie TCD14079 Part B wurden keine neuen Sicherheitssignale oder Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich zur Studie ICARIA-MM festgestellt.

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.

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 Arzneimitteldisposition aufgrund seiner Bindung an den CD38-Rezeptor auf.

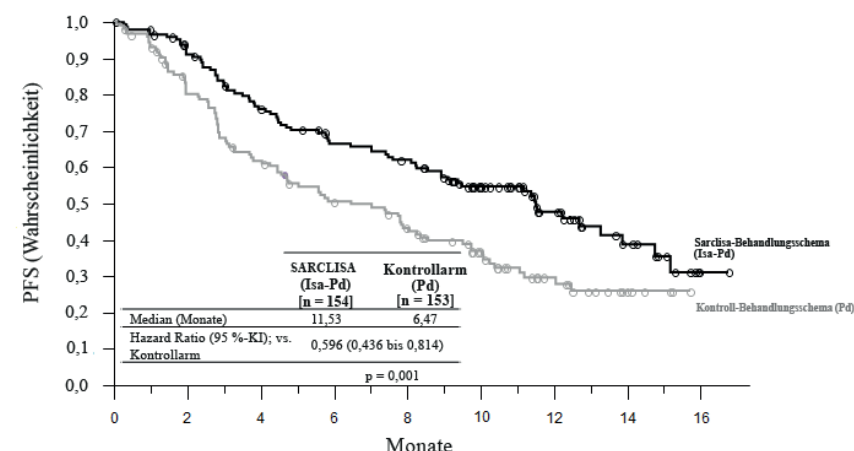
Die Isatuximab-Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve während des Dosierungsintervalls [*area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval*, AUC]) nimmt bei einer Dosis von 1 bis 20 mg/kg und einer Anwendung alle 2 Wochen mehr als dosisproportional zu, während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

Tabelle 5: Wirksamkeit von SARCLISA in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Intention-to-treat-Analyse)

Endpunkt	SARCLISA + Pomalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason n = 154	Pomalidomid + niedrig dosiertes 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 [exakter 95-%-KI]	2,795 [1,715 – 4,562]	
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^e	< 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 [exakter 95-%-KI]	5,026 [2,514 – 10,586]	
p-Wert (stratifiziert nach Cochran-Mantel-Haenszel) ^e	< 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 nach dem, 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 Isatuximab-Behandlungsarm.
 NE: Nicht erreicht

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



Anzahl Risikopatienten	0	2	4	6	8	10	12	14	16
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

State 8 Wochen, mit einer 3,1-fachen Akkumulation. Die mittlere (CV%) geschätzte maximale Plasmakonzentration C_{max} und AUC im Steady State betragen 351 µg/ml (36,0%) bzw. 72.600 µg·h/ml (51,7%). Obgleich der Wechsel des körperlsgewichtsadaptierten 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 µg/ml vs. 284 µg/ml) sowie C_{trough} -Werten nach 4 Wochen (119 µg/ml vs. 119 µg/ml) bezogen auf einen Patienten mit medianem Körpergewicht (76 kg). Auch bei Patienten anderer Gewichtsklassen waren C_{max} und C_{trough} vergleichbar.

Die gemeinsame Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid beeinflusste nicht deren Pharmakokinetik.

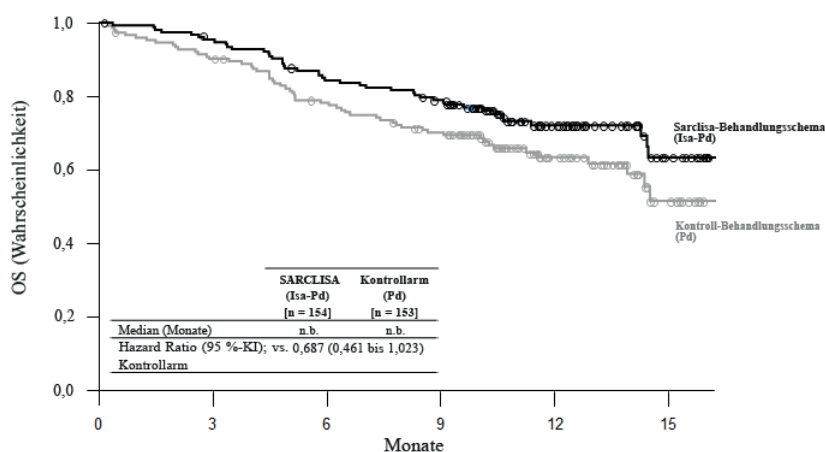
Verteilung

Das geschätzte Gesamtverteilungsvolumen von Isatuximab beträgt 8,75 l.

Verstoffwechslung

Es ist zu erwarten, dass Isatuximab als großes Protein durch nicht sättigbare, pro-

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



Anzahl Risikopatienten

	SARCLISA (Isa-Pd)		Kontrollarm (Pd)	
	n	%	n	%
154	145	94,1	127	82,5
127	116	91,3	101	79,5
116	101	86,2	86	74,1
101	86	84,1	71	70,3
86	71	81,4	51	59,3
71	51	71,8	31	43,6
51	31	60,8	15	29,4
31	15	48,4	11	35,5

Zeitpunkt des Datenschnitts = 11. Oktober 2018

teolytische 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

Die Exposition gegenüber Isatuximab (AUC) im Steady State nahm mit zunehmendem Körpergewicht ab.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Isatuximab bei Patienten mit Leberfunktionsstö-

rung 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 haben, 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 ml/min/1,73 m² ≤ geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 90 ml/min/1,73 m²), 163 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (30 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) und 12 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ein. Analysen wiesen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Isatuximab auf keine klinisch bedeutsame Auswirkung einer leichten bis schweren Nierenfunktionsstörung im Vergleich zur normalen Nierenfunktion hin.

Kinder und Jugendliche

Isatuximab wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

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

- Sucrose
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Histidin
- Polysorbat 80
- 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, 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 ETHE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit ei-

nem 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 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 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-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

Mai 2020

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt