

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Empliciti 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Empliciti 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Empliciti 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 300 mg елотузимаб (elotuzumab)*.

Empliciti 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 400 mg елотузимаб (elotuzumab).

След разтваряне, всеки ml концентрат съдържа 25 mg елотузимаб.

* Елотузимаб се получава чрез рекомбинантна ДНК технология в NS0 клетки.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял или почти бял прах под формата на цяла или фрагментирана компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Empliciti, в комбинация с леналидомид и дексаметазон, е показан за лечение на мултиплен миелом при възрастни пациенти, които са получили поне една предходна терапия (вж. точки 4.2 и 5.1).

Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне две предходни терапии, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор и са показали прогресия на заболяването при последната терапия (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с елотузимаб трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на мултиплен миелом.

Премедикация за превенция на реакции, свързани с инфузията (infusion related reactions, IRRs)

На пациентите трябва да се прилагат следните лекарства за премедикация 45-90 минути преди инфузия с Empliciti (вж. точка 4.4):

- Дексаметазон 8 mg интравенозно
- H1 блокер: дифенхидрамин (25-50 mg перорално или интравенозно) или еквивалентен H1 блокер.
- H2 блокер: ранитидин (50 mg интравенозно или 150 mg перорално) или еквивалентен H2 блокер.
- Парацетамол (650-1 000 mg перорално).

Овластяване на IRRs

В случай на поява на реакция, свързана с инфузията $\geq$ степен 2 по време на приложението на Empliciti, инфузията трябва да се прекъсне. След отзвучаване на реакцията до $\leq$ степен 1, приложението на Empliciti трябва да бъде възобновено при скорост на инфузията 0,5 ml/min и постепенно да се увеличава с 0,5 ml/min на всеки 30 минути, при добра поносимост, до достигане на скоростта, при която е настъпила реакция, свързана с инфузията. Ако реакцията, свързана с инфузията не се повтори, увеличаването на скоростта на инфузията може да се възобнови (вж. Таблицы 3 и 4).

При пациенти с реакция, свързана с инфузията, жизнените показатели трябва да се следят на всеки 30 минути в продължение на 2 часа след края на инфузията на Empliciti. Ако реакция, свързана с инфузията настъпи отново, инфузията на Empliciti трябва да бъде прекратена и да не се възобновява през този ден (вж. точка 4.4). При появата на много тежки реакции, свързани с инфузията ($\geq$ степен 3) може да се наложи окончателно прекратяване на терапията с Empliciti и прилагане на спешно лечение.

Дозировка за приложение с леналидомид и дексаметазон

Продължителността на всеки лечебен цикъл е 28 дни, вижте Таблица 1 за схемата на прилагане. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Препоръчителната доза Empliciti е 10 mg/kg телесно тегло (bw), прилагана интравенозно всяка седмица на 1, 8, 15 и 22 ден за първите два лечебни цикъла и след това на всеки 2 седмици на 1 и 15 ден.

Препоръчителната доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно на 1-21 ден на повтарящи се 28-дневни цикли и поне 2 часа след инфузия с Empliciti, когато се прилага в същия ден.

Приложението на дексаметазон е както следва:

- В дните на приложение на Empliciti, дексаметазон трябва да се прилага като 28 mg перорално веднъж дневно от 3 до 24 часа преди Empliciti плюс 8 mg интравенозно между 45 и 90 минути преди Empliciti на 1, 8, 15 и 22 ден на повтарящи се 28-дневни цикли.
- В дните, когато Empliciti не се прилага, но е планирана доза дексаметазон (8 и 22 ден от цикъл 3 и всички последващи цикли), дексаметазон трябва да се прилага с доза 40 mg перорално.

Таблица 1: Препоръчителна схема на прилагане на Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон

Цикъл	28-дневни цикли 1 и 2				28-дневни цикли 3+			
Ден от цикъла	1	8	15	22	1	8	15	22
Премедикация	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg телесно тегло) интравенозно	10	10	10	10	10		10	
Леналидомид (25 mg) перорално	Дни 1-21				Дни 1-21			
Дексаметазон (mg) перорално	28	28	28	28	28	40	28	40
Ден от цикъла	1	8	15	22	1	8	15	22

За допълнителна информация относно леналидомид и дексаметазон вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Дозировка за приложение с помалидомид и дексаметазон

Продължителността на всеки лечебен цикъл е 28 дни, вижте Таблица 2 за схемата на прилагане. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Препоръчителната доза Empliciti е 10 mg/kg телесно тегло, прилагана интравенозно всяка седмица на 1, 8, 15 и 22 ден от всеки лечебен цикъл за първите два цикъла и след това 20 mg/kg телесно тегло, прилагани на ден 1 на всеки лечебен цикъл.

Препоръчителната доза помалидомид е 4 mg перорално веднъж дневно на 1-21 ден на повтарящи се 28-дневни цикли и поне 2 часа след инфузия с Empliciti, когато се прилага в същия ден.

Приложение на дексаметазон при възрастни ≤ 75 години или при > 75 години

- В дните на приложение на Empliciti, на пациентите на възраст ≤ 75 години се прилага дексаметазон 28 mg перорално между 3 и 24 часа преди Empliciti плюс 8 mg интравенозно между 45 и 90 минути преди Empliciti и за пациенти > 75 години се прилага дексаметазон 8 mg интравенозно между 3 и 24 часа преди Empliciti плюс 8 mg интравенозно между 45 и 90 минути преди Empliciti.
- В дните, когато Empliciti не се прилага, но е планирана доза дексаметазон (8,15 и 22 ден от цикъл 3 и всички последващи цикли), се прилага в доза 40 mg перорално на пациенти ≤ 75 години и 20 mg перорално при пациенти > 75 години.

Таблица 2: Препоръчителна схема на прилагане на Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон

Цикъл	28-дневни цикли 1 и 2				28-дневни цикли 3+			
Ден от цикъла	1	8	15	22	1	8	15	22
Премедикация	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg телесно тегло) интравенозно	10	10	10	10	20			
Помалидомид (4 mg) перорално	Дни 1-21				Дни 1-21			
Дексаметазон (mg) венозно	8	8	8	8	8			
Дексаметазон (mg) перорално ≤ 75 години	28	28	28	28	28	40	40	40
Дексаметазон (mg) перорално > 75 години	8	8	8	8	8	20	20	20
Ден от цикъла	1	8	15	22	1	8	15	22

За допълнителна информация относно помалидомид и дексаметазон, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Вижте Начин на приложение по-долу за инструкции относно скоростта на инфузията.

Отлагане, прекъсване или прекратяване на лечението

Ако се отложи, прекъсне или прекрати лечението с едно лекарство от схемата, лечението с другите лекарствени продукти може да продължи според схемата. Ако обаче пероралното или интравенозното приложение на дексаметазон се отложи или прекрати, приложението на Empliciti трябва да се основава на клинична преценка (напр. риск от свръхчувствителност) (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на Empliciti при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2). Данните за ефикасност и безопасност на Empliciti при пациенти ≥ 85 -годишна

възраст са силно ограничени. Дозата на дексаметазон в комбинация с помалидомид се коригира според възрастта. Вижте Приложение на дексаметазон при възрастни ≤ 75 години или при > 75 години и повече.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата на Empliciti при пациенти с лека (креатининов клирънс (CrCl) = 60-89 ml/min), умерена (CrCl = 30- 59 ml/min), тежка степен на (CrCl < 30 ml/min) бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест, която налага диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на Empliciti при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин (TB) $\leq$ на горната граница на нормата (ГГН) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ от ГГН или общият билирубин $<$ от 1 до 1,5 пъти ГГН и всяко отклонение в стойността на AST). Empliciti не е проучван при пациенти с умерено (общ билирубин $>$ от 1,5 до 3 пъти ГГН и всяко отклонение в стойността на AST) или тежко (общ билирубин $>$ от 3 пъти ГГН и всяко отклонение в стойността на AST) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Липсва подходящо приложение на Empliciti при педиатричната популация за лечение на мултиплен миелом.

Начин на приложение

Empliciti е само за интравенозно приложение.

Скорост на инфузията на Empliciti 10 mg/kg телесно тегло

Приложението на реконституирания и разреден разтвор трябва да започне при скорост на инфузията 0,5 ml/min. Ако инфузията се понася добре, скоростта на инфузията може стъпаловидно да се увеличава, както е описано в Таблица 3. Максималната скорост на инфузията не трябва да надвишава 5 ml/min.

Таблица 3: Скорост на инфузията на Empliciti 10 mg/kg телесно тегло

Цикъл 1, доза 1		Цикъл 1, доза 2		Цикъл 1, доза 3 и 4 и всички последващи цикли
Интервал от време	Скорост	Интервал от време	Скорост	Скорост
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Продължавайте с тази скорост до приключване на инфузията.

Скорост на инфузията на Empliciti 20 mg/kg телесно тегло

Приложението на реконституирания и разреден разтвор трябва да започне със скорост на инфузията от 3 ml/min. Ако инфузията се понася добре, скоростта на инфузията може стъпаловидно да се увеличава, както е описано в Таблица 4. Максималната скорост на инфузията не трябва да надвишава 5 ml/min.

При пациентите, които са достигнали до 5 ml/min при доза от 10 mg/kg телесно тегло, скоростта трябва да се намали до 3 ml/min при първата инфузия от 20 mg/kg телесно тегло.

Таблица 4: Скорост на инфузията на Empliciti 20 mg/kg телесно тегло

Доза 1		Доза 2 и всички последващи дози
Интервал от време	Скорост	Скорост
0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Продължете с тази скорост до приключване на инфузията.

За инструкции относно разтваряне и разреждане на Empliciti преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Необходимо е да се направи справка с кратката характеристика на леналидомид, помалидомид и дексаметазон използвани в комбинация с Empliciti, преди започване на лечението.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията (IRRs)

Съобщават се реакции, свързани с инфузията при пациенти, лекувани с елотузумаб (вж. точка 4.8).

Лекарствата за премедикация, включващи дексаметазон, H1 блокер, H2 блокер и парацетамол, трябва да се прилагат преди инфузията с Empliciti (вж. точка 4.2 Премедикация). Степента на реакции, свързани с инфузията при пациенти, които не са били подложени на премедикация е много по-висока.

Ако някой от симптомите на реакция, свързана с инфузията достигне степен ≥ 2 , инфузията с Empliciti трябва да се прекъсне и да се приложи подходящо поддържащо лечение. Жизнените показатели трябва да се следят на всеки 30 минути в продължение на 2 часа след края на инфузията с Empliciti. След като реакцията отзвучи (симптоми $\leq$ степен 1), приложението на Empliciti може да бъде възобновено при първоначалната скорост на инфузията 0,5 ml/min. Ако симптомите не се появят отново, скоростта на инфузията може постепенно да се увеличава на всеки 30 минути до максимум 5 ml/min (вж. точка 4.2 Начин на приложение).

При появата на много тежки реакции, свързани с инфузията може да се наложи окончателно прекратяване на терапията с Empliciti и прилагане на спешно лечение. Пациенти с леки или умерени реакции, свързани с инфузията могат да получават Empliciti при намалена скорост на инфузията и внимателно наблюдение (вж. точка 4.2 Начин на приложение).

Условия за употреба на лекарствени продукти, прилагани с Empliciti

Empliciti се използва в комбинация с други лекарствени продукти; затова, условията за употреба, приложими за тези лекарствени продукти, се отнасят и за комбинираната терапия. Необходимо е да се направи справка с кратката характеристика на всички лекарствени продукти, използвани в комбинация с Empliciti, преди започване на лечението.

Инфекции

При клинични проучвания на пациенти с мултиплен миелом, честотата на всички инфекции, включително пневмония, е била по-висока при пациентите, лекувани с Empliciti (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат под наблюдение и инфекциите да се овладяват със стандартно лечение.

Втори първични злокачествени образувания (second primary malignancies, SPMs)

В клинично проучване на пациенти с мултиплен миелом, което сравнява лечението с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон и лечението с леналидомид и дексаметазон (CA204004), честотата на втори първични злокачествени образувания и по-специално на солидни тумори и рак на кожата от немеланомен тип, е била по-висока при пациенти, лекувани с Empliciti (вж. точка 4.8). Известно е, че развитие на втори първични злокачествени образувания се свързва с експозиция на леналидомид като се увеличава при пациенти, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон, в сравнение с леналидомид и дексаметазон. Честотата на хематологичните злокачествени заболявания е била една и съща в двете групи на лечение. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на втори първични злокачествени образувания.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 3,92 mg натрий на доза 300 mg или 5,23 mg натрий на доза 400 mg, което е еквивалентно съответно на 0,2% или 0,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за фармакокинетични взаимодействия. Тъй като Empliciti, като хуманизирано моноклонално антитяло, не се очаква да се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP) изоензимите или други лекарство-метаболизиращи ензими, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе фармакокинетиката на Empliciti.

Empliciti може да се открие при електрофореза на серумни протеини (SPEP) и серумна имунофiksация при пациенти с мултиплен миелом, и може да попречи на правилното класифициране на отговора. Наличието на елотузмаб в серума на пациента може да доведе до появата на малък пик в гама областта на SPEP, който представлява IgGκ в серумната имунофiksация. Тази намеса може да повлияе на определянето на пълен отговор и възможен рецидив от пълния отговор при пациенти с IgG капа миеломен протеин.

Ако се открият допълнителни пикове в серумната имунофiksация, трябва да се изключи възможността за биклонална гамапатия.

Необходимо е да се направи справка с кратката характеристика на леналидомид, помалидомид и дексаметазон използвани в комбинация с Empliciti, преди започване на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Empliciti не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен в случаи, когато клиничното състояние на жената налага лечение с елотузмаб. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 120 дни след лечението.

Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и за 180 дни след лечение, ако партньорката им е бременна или е с детероден потенциал и не използва ефективна контрацепция.

Бременност

Липсват данни относно употребата на елотузмаб при бременни жени. Елотузмаб се прилага в комбинация с леналидомид, който е противопоказан по време на бременност. При проучвания при животни няма данни за ефект по отношение на репродуктивна токсичност поради липса на подходящ животински модел. Empliciti не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаи, когато клиничното състояние на жената налага лечение с елотузмаб.

Необходимо е да се направи справка с кратката характеристика на всички лекарствени продукти, използвани в комбинация с Empliciti преди започване на лечението. Когато Empliciti се използва с леналидомид или помалидомид, съществува риск от увреждане на плода, включително тежки, животозастрашаващи вродени дефекти, свързани с тези средства, и с необходимостта да се спазват изискванията за избягване на бременност, в това число изследвания и използване на контрацептивни средства. Леналидомид и помалидомид присъстват в кръвта и спермата на пациенти, лекувани с това лекарство. Вижте кратката характеристика на продукта относно изискванията за контрацепция поради неговото наличие и преминаване в спермата, както и за допълнителни подробности. Пациенти, получаващи Empliciti в комбинация с леналидомид или помалидомид, трябва да спазват програмата за превенция на бременността за леналидомид или помалидомид, съответно.

Кърмене

Не се очаква елотузумаб да се екскретира в кърмата. Елотузумаб ще се прилага в комбинация с леналидомид или помалидомид, затова кърменето трябва да бъде преустановено поради употребата на леналидомид или помалидомид.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на елотузумаб върху фертилитета. Поради това ефектът на елотузумаб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на съобщенията за нежелани реакции, не се очаква Empliciti да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Пациенти с реакции, свързани с инфузията трябва да бъдат съветвани да не шофират и работят с машини до отзвучаване на реакциите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Данните за безопасност на елотузумаб са оценени при общо 682 пациенти с мултиплен миелом, лекувани с елотузумаб в комбинация с леналидомид и дексаметазон (451 пациенти), бортезомиб и дексаметазон (103 пациенти) или помалидомид и дексаметазон (128 пациенти), като данните са обобщени от 8 клинични проучвания. Повечето нежелани реакции са били леки до умерени (степен 1 или 2).

Най-сериозната нежелана реакция, която може да настъпи при лечение с елотузумаб е пневмония.

Най-честите нежелани реакции (при > 10% от пациентите) при лечение с елотузумаб са реакции, свързани с инфузията, диария, херпес зостер, назофарингит, кашлица, пневмония, инфекция на горните дихателни пътища, лимфопения и понижение на телесното тегло.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени при 682 пациенти с мултиплен миелом, лекувани с елотузумаб в 8 клинични проучвания, са представени в Таблица 5.

Тези реакции са представени по системо-органен клас и по честота. По честотата се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с Empliciti

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Общо честота	Честота степен 3/4
<i>Инфекции и инфестации</i>	Пневмония ^a	Много чести	Чести
	Херпес зостер ^b	Чести	Нечести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести	Чести
	Назофарингит	Много чести	Неизвестни
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Лимфопения ^b	Много чести	Чести
	Левкопения	Чести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>	Анафилактична реакция	Нечести	Нечести
	Свърхчувствителност	Чести	Нечести
<i>Психични нарушения</i>	Промени в настроението	Чести	Неизвестни
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие	Много чести	Нечести
	Хипоестезия	Чести	Нечести
<i>Съдови нарушения</i>	Дълбока венозна тромбоза	Чести	Чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Кашлица ^c	Много чести	Нечести
	Орофарингеална болка	Чести	Неизвестни
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария	Много чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Нощно изпотяване	Чести	Неизвестни
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Гръдна болка	Чести	Чести
	Умора	Много чести	Чести
	Пирексия	Много чести	Чести
<i>Изследвания</i>	Понижение на теллото	Много чести	Нечести
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	Инфузионна реакция	Чести	Нечести

^a Терминът пневмония е групиране на следните термини: пневмония, атипична пневмония, бронхопневмония, лобарна пневмония, бактериална пневмония, гъбична пневмония, пневмония грип и пневмококова пневмония.

^b Терминът херпес зостер е обобщаващ за следните термини: херпес зостер, орален херпес и херпес вирусна инфекция.

^c Терминът кашлица включва следните термини: кашлица, продуктивна кашлица и кашличен синдром на горните дихателни пътища.

В Таблица 6 са показани коригираните на база експозиция честоти на нежеланите реакции (всички степени и степен 3/4) в SA204004, клинично проучване при пациенти с мултиплен миелом, което сравнява лечението с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (N = 318), с лечението с леналидомид и дексаметазон (N = 317).

Таблица 6: CA204004 Коририрани според експозицията честоти на нежеланите реакции при лекувани с Empliciti пациенти в сравнение с лекувани с леналидомид и дексаметазон пациенти [включва множество случаи при всички лекувани пациенти]

	Empliciti + Леналидомид и Дексаметазон N = 318				Леналидомид и Дексаметазон N = 317			
	Всички степени		Степен 3/4		Всички степени		Степен 3/4	
Нежелана реакция	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)
Диария	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Пирексия	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Умора	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Кашлица ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Назофарингит	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Инфекция на горните дихателни пътища	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Лимфопения ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Главоболие	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Пневмония ^b	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Левкопения	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Херпес зостер ^г	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Орофарингеална болка	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Понижение на теглото	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Нощно изпотяване	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Гръдна болка	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Дълбока венозна тромбоза	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Хипоестезия	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Промени в настроението	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Свръхчувствителност	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Терминът кашлица включва следните термини: кашлица, продуктивна кашлица и кашличен синдром на горните дихателни пътища.

^b Терминът лимфопения включва следните термини: лимфопения и понижен брой лимфоцити.

^b Терминът пневмония обобщава следните термини: пневмония, атипична пневмония, бронхопневмония, лобарна пневмония, бактериална пневмония, гъбична пневмония, грипна пневмония и пневмококова пневмония.

^г Терминът херпес зостер обобщава следните термини: херпес зостер, орален херпес и херпес вирусна инфекция.

В Таблица 7 са показани коригираните според експозицията честоти на нежеланите реакции (всички степени и степен 3/4) в CA204125, клинично проучване при пациенти с мултиплен

миелом, което сравнява лечението с Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон (N = 60), с лечението с помалидомид и дексаметазон (N = 55).

Таблица 7: CA204125 Честоти на нежелани реакции, коригирани спрямо експозицията при пациенти, лекувани с Empliciti, в сравнение с пациенти, лекувани с помалидомид и дексаметазон [включва множество случаи при всички лекувани пациенти]

	Empliciti + Помалидомид и Дексаметазон N = 60				Помалидомид и Дексаметазон N = 55			
	Всички степени		Степен 3/4		Всички степени		Степен 3/4	
Нежелана реакция	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)	Брой събития	Честота (честота/100 пациенти-години)
Кашлица ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Назофарингит	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Инфекция на горните дихателни пътища	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Левкопения	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Лимфопения ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Пневмония ^b	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Херпес зостер ^c	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Инфузионна реакция	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Гръдна болка	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Нощно изпотяване	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Хипоестезия	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Промени в настроението	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Терминът кашлица включва следните термини: кашлица, продуктивна кашлица и кашличен синдром на горните дихателни пътища.

^b Терминът лимфопения включва следните термини: лимфопения и понижен брой лимфоцити.

^b Терминът пневмония обобщава следните термини: пневмония, атипична пневмония, бронхопневмония, лобарна пневмония, бактериална пневмония, гъбична пневмония, грипна пневмония и пневмококова пневмония.

^c Терминът херпес зостер обобщава следните термини: херпес зостер, орален херпес, херпес вирусна инфекция и очен херпес зостер.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията (IRRs)

В клиничните проучвания при пациенти с мултиплен миелом, за реакции, свързани с инфузията се съобщава при около 10% от пациентите с премедикация, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (N = 318) и 3% от пациентите с премедикация, лекувани с Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон (N = 60) (вж. точка 4.4). Степента на леки до умерени реакции, свързани с инфузията е > 50% при пациенти, които не са били подложени на премедикация. Всички съобщени реакции, свързани с инфузията са ≤ степен 3. Степен 3 реакции, свързани с инфузията са настъпили при 1% от пациентите. В проучване CA204004 най-честите симптоми на реакция, свързана с инфузията включват повишена

температура, втрисане и хипертония. При пет процента (5%) от пациентите се е наложило прекъсване на приложението на Empliciti средно за 25 минути поради настъпване на реакция, свързана с инфузията, а при 1% от пациентите лечението е преустановено поради реакции, свързани с инфузията. От пациентите, получили реакция, свързана с инфузията, 70% (23/33) са получили реакцията при първата доза. В проучване CA204125 всички съобщени реакции, свързани с инфузията настъпват по време на първия лечебен цикъл и са $\leq$ степен 2.

Инфекции

Честотата на инфекциите, включително пневмония, е била по-висока при лечение с Empliciti отколкото при контролите (вж. точка 4.4). В клинично проучване на пациенти с мултиплен миелом (CA204004), за инфекции се съобщава при 81,4% от пациентите в групата на лечение с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (N=318) и 74,4% в групата лекувани с леналидомид и дексаметазон (N = 317). Инфекции степен 3-4 са наблюдавани при 28% и 24,3% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон, и съответно с леналидомид и дексаметазон. Инфекциите с летален изход са били нечести и за тях се съобщава при 2,5% от пациентите лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон и при 2,2% от лекуваните с леналидомид и дексаметазон. Честотата на пневмония е била по-висока в групата на Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон в сравнение с групата на леналидомид и дексаметазон – съответно 15,1% спрямо 11,7%, с летален изход 0,6% спрямо 0%.

В клинично проучване при пациенти с мултиплен миелом (CA204125) се съобщава за инфекции при 65% от пациентите в групата на лечение с Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон (N=60) и при 65,5% в групата на лечение с помалидомид и дексаметазон (N = 55). Инфекции степен 3-4 са наблюдавани при 13,3% и 21,8% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон, и с помалидомид и дексаметазон, съответно. Инфекции с летален изход (т.е. инфекции степен 5) са съобщени при 5% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон и 3,6% от пациентите, лекувани с помалидомид и дексаметазон.

Втори първични злокачествени заболявания (SPM)

Честотата на втори първични злокачествени заболявания е била по-висока в групата на лечение с Empliciti, отколкото в контролната група (вж. точка 4.4). В клиничното проучване при пациенти с мултиплен миелом (CA204004), инвазивни втори първични злокачествени образувания са наблюдавани при 6,9% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (N = 318), и 4,1% от пациентите, лекувани с леналидомид и дексаметазон (N = 317). Известно е, че развитие на втори първични злокачествени образувания (SPMs) се свързва с експозиция на леналидомид като се увеличава при пациенти, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон, спрямо леналидомид и дексаметазон. Честотата на хематологичните злокачествени заболявания е била еднаква и в двете групи на лечение (1,6%). За солидни тумори се съобщава при 2,5% и 1,9% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон, и съответно с леналидомид и дексаметазон. За немеланомен рак на кожата се съобщава при 3,1% и 1,6% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон, и съответно с леналидомид и дексаметазон.

В проучване CA204125 няма съобщения за втори първични злокачествени събития в групата пациенти, лекувани с Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон (N = 60) и 1 (1,8%) при пациенти, лекувани в групата на помалидомид и дексаметазон (N = 55).

Дълбока венозна тромбоза

В клинично проучване при пациенти с мултиплен миелом (CA204004) се съобщава за дълбока венозна тромбоза при 7,2% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (N = 318), и 3,8% от пациентите, лекувани с леналидомид и дексаметазон (N = 317). При пациенти, лекувани с аспирин се съобщава за дълбока венозна тромбоза при 4,1% от пациентите, лекувани с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (E-Ld), и 1,4% от пациентите, лекувани с леналидомид и дексаметазон (Ld). Степените на дълбока

венозна тромбоза, наблюдавани при групите на лечение, са сходни с тези при пациенти, получавали превантивна терапия с хепарин с ниско молекулно тегло (2,2% в двете групи на лечение), а при пациенти, получавали антагонисти на витамин К, степента е 0% при пациенти, лекувани с E-Ld, и 6,7% при пациенти, лекувани с Ld.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, Empliciti има потенциал за имуногенност. От 390 пациенти от четири клинични проучвания, в които пациентите са лекувани с Empliciti и оценявани за наличие на антитела срещу лекарството, 72 пациенти (18,5%) са показали положителни резултати за антитела срещу лекарството, възникнали в хода на лечението, при електрохемилюминисцентен (ECL) тест. Неутрализиращи антитела се откриват при 19 от 299 пациенти в SA204004. При повечето пациенти имуногенност е настъпила в ранен етап от лечението и е била преходна, като е отшумяла до 2-4 месеца. Въз основа на популационен фармакокинетичен и експозиция-отговор анализ няма ясно доказателство за промяна във фармакокинетичния профил, профила на ефикасност или токсичност, свързана с развитието на антитела срещу лекарството-.

От 53 пациенти в SA204125, лекувани с Empliciti и оценявани за наличие на антитела срещу лекарството, 19 пациенти (36%) са показали положителни резултати, от тях 1 пациент чрез електрохемилюминисцентен (ECL) тест показва устойчиво положителен тест, за възникнали в следствие на лечението антитела срещу лекарството. При тези 19 пациенти, антитела срещу лекарството се появяват през първите 2 месеца от започването на лечението с Empliciti. Антителата срещу лекарството се разграждат от 2 до 3 месеца при 18 (95%) от тези 19 пациенти. Неутрализиращи антитела се откриват при 2-ма от 53 пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщава се за предозиране при един пациент с 23,3 mg/kg телесно тегло елотузимаб в комбинация с леналидомид и дексаметазон. Пациентът не е имал симптоми, не се е наложило лечение поради предозиране и е бил в състояние да продължи лечението с елотузимаб.

В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нежелани реакции, като се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и лекарствени конюгати на антитела, други моноклонални антитела и лекарствени конюгати на антитела. АТС код: L01FX08.

Механизъм на действие

Елотузимаб представлява имуностимулиращо хуманизирано, IgG1 моноклонално антитяло, което таргетира специфично молекула, сигнализираща лимфоцитната активация, член на семейство 7 (SLAMF7) протеин. SLAMF7 се експресира във висока степен от клетките на мултиплиения миелом, независимо от цитогенетичните аномалии. SLAMF7 се експресира и от естествените клетки убийци (NK), нормалните плазмени клетки и други имунни клетки, включително някои подтипове Т-клетки, моноцити, В клетки, макрофаги и pDCs

(плазмацитоидни дендритни клетки), но не се открива при нормални солидни тъкани или хематопоеични стволови клетки.

Елотузумаб директно активира естествените клетки убийци чрез SLAMF7 пътя и Fc рецепторите, като засилва анти-миеломната активност *in vitro*. Елотузумаб таргетира и SLAMF7 на клетките на миелома и чрез взаимодействия с Fc рецепторите върху специфични имунни клетки, подпомага унищожаването на миеломните клетки чрез медирана от НК клетки антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC) и макрофаг-медирана антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (ADCP). При неклинични модели, елотузумаб проявява синергична активност, когато е в комбинация с леналидомид, помалидомид или бортезомиб.

Клинична ефикасност и безопасност

Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (CA204004)

CA204004 е рандомизирано, отворено проучване за оценка на ефикасността и безопасността на Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон (E-Ld) и е проведено при пациенти с мултиплен миелом, които са получили една до три предходни терапии. Всички пациенти са имали документирана прогресия след последната терапия. Пациенти, които са били рефрактерни на леналидомид, са били изключени, а 6% от пациентите са били лекувани преди това с леналидомид. Пациентите е трябвало да се възстановят след трансплантация най-малко 12 седмици от трансплантация на автоложни стволови клетки (SCT) и 16 седмици от алогенна SCT. Пациенти със сърдечна амилоидоза или левкемия на плазмените клетки са изключени от това проучване.

Подходящите за участие пациенти са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или леналидомид и дексаметазон (Ld). Лечението е провеждано на 4-седмични цикли до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Елотузумаб 10 mg/kg телесно тегло е прилаган интравенозно всяка седмица през първите 2 цикъла и след това на всеки 2 седмици. Преди инфузия на Empliciti е прилаган дексаметазон, разделен на две дози: перорална доза 28 mg и интравенозна доза 8 mg. В контролната група и в седмиците без прилагане на Empliciti, е прилаган дексаметазон 40 mg перорално веднъж седмично. Леналидомид 25 mg е прилаган перорално веднъж дневно през първите 3 седмици от всеки цикъл. Провеждана е оценка на туморния отговор на всеки 4 седмици.

Общо 646 пациенти са били рандомизирани да получават лечение: 321 на лечение с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон и 325 с леналидомид и дексаметазон.

Демографските и изходните данни са балансирани между групите на лечение. Медианата на възрастта е 66 години (между 37 и 91); 57% от пациентите са над 65 години; 60% от пациентите са мъже; 84% от изследваната популация са от бялата раса, 10% азиатци и 4% чернокожи. Стадият на заболяването според международната система ISS е бил I при 43%, II при 32% и III при 21% от пациентите. Високорисковите цитогенетични категории del17p и t(4;14) са присъствали съответно в 32% и 9% от пациентите. Средният брой на предходни терапии е 2. Тридесет и пет процента (35%) от пациентите са били рефрактерни (прогресия по време на или в рамките на 60 дни от последната терапия), а 65% са имали рецидив (прогресия след 60 дни от последната терапия). Предишните терапии включват: трансплантация на стволови клетки (55%), бортезомиб (70%), мелфалан (65%), талидомид (48%) и леналидомид (6%).

Първичните крайни точки на това проучване – преживяемост без прогресия (PFS), оценена чрез коефициента на риск, и обща степен на отговор (ORR) са определени на базата на оценка, направена от независима комисия за оценка на резултатите (Independent Review Committee, IRC). Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 8 и Фигура 1. Средният брой на терапевтични цикли е 19 за групата на Empliciti и 14 за сравнителната група.

Общата преживяемост (OS) беше вторична крайна точка с предварително планиран окончателен анализ на общата преживяемост (OS), който да се случи най-малко след 427 смъртни случая.

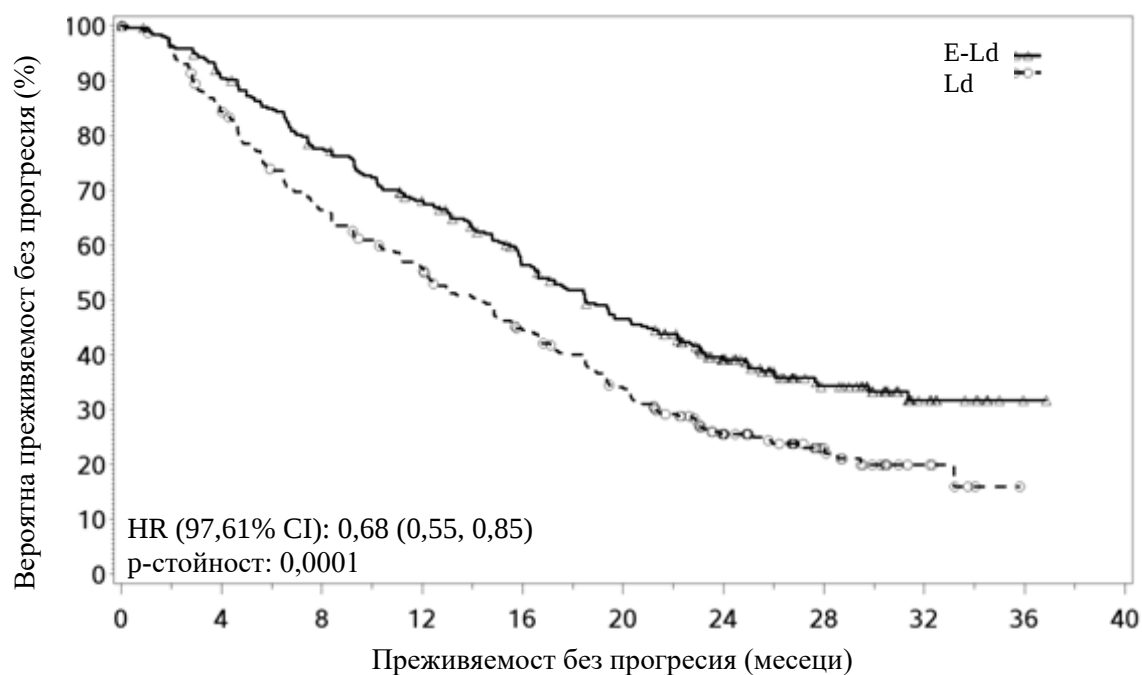
Таблица 8: CA204004 Резултати за ефикасност

		E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)			
Коефициент на риск [97,61% CI]		0,68 [0,55, 0,85]	
Стратифициран log-rank тест р-стойност ^a		0,0001	
Степен на PFS на -година 1 (%)	[95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Степен на PFS на -година 2 (%)	[95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Степен на PFS на -година 3 ^b (%)	[95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Медиана на PFS в месеци [95% CI]		18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Отговор			
Степен на отговор (ORR) ^в n (%)	[95% CI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
р-стойност ^г		0,0002	
Пълен отговор (CR + sCR) ^д n (%)		14 (4,4) ^е	24 (7,4)
Много добър частичен отговор (VGPR) n (%)		91 (28,3)	67 (20,6)
Частичен отговор (RR/PR) n (%)		147 (45,8)	122 (37,5)
Комбинирани отговори (CR+sCR+VGPR) n (%)		105 (32,7)	91 (28,0)
Обща преживяемост^ж			
Коефициент на риск [95,4% CI]		0,82 [0,68, 1,00]	
Стратифициран log-rank тест р-стойност		0,0408 ^з	
Медиана на общата преживяемост в месеци [95% CI]		48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]

- ^a р-стойност на базата на log-rank тест, стратифициран по В2 микроглобулини (<3,5 mg/l спрямо ≥ 3,5 mg/l), брой на предходни терапевтични линии (1 спрямо 2 или 3) и предходна имуномодулираща терапия (без терапия спрямо предходна терапия само с талидомид спрямо други терапии).
- ^б Предварително определен анализ на 3-годишна преживяемост без прогресия на база минимум 33 месеца период на проследяване.
- ^в Критерии на Европейска група по костно-мозъчна трансплантация (EBMT).
- ^г р-стойност на база Хи-квадрат тест по Cochran-Mantel-Haenszel, -тест стратифициран по В2 микроглобулини (<3,5 mg/l спрямо ≥ 3,5 mg/l), брой на предходни терапевтични линии (1 спрямо 2 или 3) и предходна имуномодулираща терапия (без терапия спрямо предишна терапия само с талидомид спрямо други терапии).
- ^д Пълен отговор (CR) + неоспорим пълен отговор (sCR).
- ^е Степента на пълен отговор в групата на Empliciti може да бъде подценена, поради влияние на моноклоналното анти тяло елотузмаб при имунофиксация и електрофореза на серумни протеини.
- ^ж Направен е предварително определен окончателен анализ на OS въз основа на поне 427 смъртни случая на база минимум 70,6 месеца период на проследяване.
- ^з Окончателният анализ на OS отговаря на определената по протокол граница за статистическа значимост (p ≤ 0,046).

CI: доверителен интервал

Фигура 1: CA204004 Преживяемост без прогресия



Брой на рискови пациенти

E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7	

Подобренията, наблюдавани по отношение на преживяемост без прогресия, присъстват във всички подгрупи независимо от възрастта (< 65 спрямо ≥ 65), статус на риска, присъствие или отсъствие на цитогенетични категории del17p или t(4;14), ISS стадий, брой на предходни терапии, предшестваща експозиция на имуномодулятор, предшестваща експозиция на бортезомиб, рецидив или рефрактерен статус или бъбречна функция, както е показано в Таблица 9.

Таблица 9: CA204004 Резултати за ефикасност по подгрупи

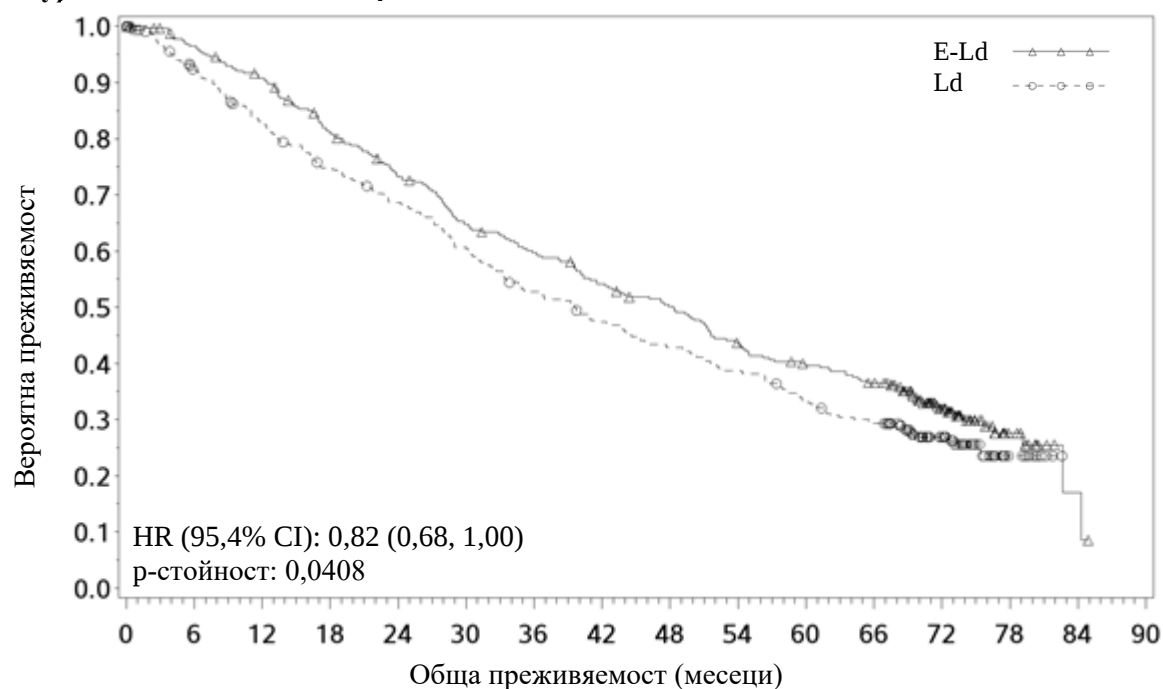
Описание на подгрупата	E-Ld N= 321	Ld N= 325	HR [95% CI]
	Медиана на PFS (месеци) [95% CI]	Медиана на PFS (месеци) [95% CI]	
Възраст			
< 65 години	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 години	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Рискови фактори			
Висок риск	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Стандартен риск	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Цитогенетична категория			
Присъствие на del17p	19,6 [15,8, NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
Отсъствие на del17p	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
Присъствие на t(4;14)	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
Отсъствие на t(4;14)	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]

Описание на подгрупата	E-Ld N= 321	Ld N= 325	HR [95% CI]
	Медиана на PFS (месеци) [95% CI]	Медиана на PFS (месеци) [95% CI]	
ISS стадий			
I	22,2 [17,8, 31,3]	16,4 [14,5, 18,6]	0,61 [0,45, 0,83]
II	15,9 [9,5, 23,1]	12,9 [11,1, 18,5]	0,83 [0,60, 1,16]
III	14,0 [9,3, 17,3]	7,4 [5,6, 11,7]	0,70 [0,48, 1,04]
Предходни терапии			
Линии на предходна терапия = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Линии на предходни терапии = 2 или 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Предходна експозиция на талидомид	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Без предходна експозиция на талидомид	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Предходна експозиция на бортезомиб	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Без предходна експозиция на бортезомиб	21,4 [16,6, NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Отговор на терапията			
Рецидив	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Рефрактерност	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Бъбречна функция			
Изходен CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Изходен CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

1-, 2-, 3-, 4- и 5-годишна обща преживяемост за лечение с Empliciti в комбинация с леналидомид и дексаметазон са съответно 91%, 73%, 60%, 50% и 40% в сравнение с 83%, 69%, 53%, 43% и 33% съответно за лечение с леналидомид и дексаметазон (вж. Фигура 2).

Предварително планираният окончателен анализ на OS е извършен след 212 смъртни случая в рамото на E-Ld и 225 смъртни случая в рамото на Ld. Минималното проследяване е било 70,6 месеца. Статистически значимо предимство при OS се наблюдава при пациенти в рамото на E-Ld в сравнение с пациентите в рамото на Ld. Медианата на OS в рамото на E-Ld е 48,30 месеца в сравнение с 39,62 месеца в рамото на Ld. Пациентите в рамото на E-Ld имат 18% намаляване на риска от смърт в сравнение с тези в рамото на Ld (HR = 0,82; 95,4% CI: 0,68; 1,00; p стойност = 0,0408) Вижте Таблица 8 и Фигура 2.

Фигура 2: CA204004 Обща преживяемост



Брой на рискови пациенти

E-Ld	321	303	283	250	224	197	181	163	149	129	115	105	57	15	2
Ld	325	287	255	228	208	184	159	142	128	116	98	86	47	9	

Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон (CA204125)

CA204125 е рандомизирано, отворено проучване, проведено за оценка на ефикасността и безопасността на Empliciti в комбинация с помалидомид и дексаметазон (E-Pd) при пациенти с рефрактерен или рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили поне две предходни терапии, включително леналидомид и протеазомен инхибитор (PI) и са показали прогресия на заболяването по време на или в рамките на 60 дни от последната им терапия. Пациентите са рефрактерни, ако са имали прогресия по време на или в рамките на 60 дни от лечението с леналидомид и PI, и по време на или в рамките на 60 дни от последното им лечение, или са рецидивирали и рефрактерни, ако са постигнали поне частичен отговор към предишно лечение с леналидомид и PI, но заболяването прогресира в рамките на 6 месеца и са развили прогресия на заболяването по време на или в рамките на 60 дни след завършване на последното лечение. Пациентите с периферна невропатия степен 2 или по-висока са изключени от клиничните проучвания с E-Pd.

Общо 117 пациенти са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лечение: 60 на лечение с елотузумаб в комбинация с помалидомид и дексаметазон (E-Pd) и 57 с помалидомид и дексаметазон (Pd). Лечението е провеждано на 4-седмични цикли (28-дневен цикъл) до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Елотузумаб 10 mg/kg телесно тегло е прилаган интравенозно всяка седмица през първите 2 цикъла и след това 20 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици.

Дексаметазон е прилаган на ден 1, 8, 15 и 22 от всеки цикъл. В седмиците с инфузия с Empliciti, дексаметазон се прилага преди Empliciti като разделена доза: участниците ≤ 75 години получават перорална доза 28 mg и интравенозна доза 8 mg, а участниците > 75 години получават перорална доза 8 mg и интравенозна доза 8 mg. В седмиците без инфузия с Empliciti и в контролната група, дексаметазон е прилаган при участниците ≤ 75 години като перорална доза 40 mg и при участниците > 75 години като перорална доза 20 mg дексаметазон. Провеждана е оценка на туморния отговор на всеки 4 седмици.

Демографските и изходните характеристики са балансираны между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 67 години (диапазон 36 и 81); 62% от пациентите са над 65 години; 57% от пациентите са мъже; 77% от изследваната популация са от бялата раса, 21% азиатци и

1% чернокожи. Стадият на заболяването според международната система ISS е бил I при 50%, II при 38% и III при 12% от пациентите. Хромозомните аномалии, определени от FISH на del(17p), t(4;14) и t(14;16), се срещат съответно при 5%, 11% и 7% от пациентите. Единадесет (9,4%) пациенти имат миелом с висок риск. Медианата на броя предходни терапии е 3. Осемдесет и седем процента (87%) от пациентите са рефрактерни на леналидомид, 80% са рефрактерни на PI и 70% са рефрактерни както към леналидомид, така и към PI. Предишните терапии включват: трансплантация на стволови клетки (55%), бортезомиб (100%), леналидомид (99%), циклофосфамид (66%), мелфалан (63%), карфилзомиб (21%), иксазомиб (6%) и даратумумаб (3%).

Медианата на броя лечебни цикли е 9 за групата на E-Pd и 5 за групата на Pd. Първичната крайна точка, оценена от изследователя, е PFS чрез модифицирани критерии на Международната работна група за миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). Медианата на PFS за ITT е 10,25 месеца (95% CI: 5,59, не може да бъде определено (NE)) в групата на E-Pd и 4,67 месеца (95% CI: 2,83 7,16) в групата на Pd. PFS и ORR са оценени също от IRC.

PFS резултатите на изследователя и IRC са обобщени в Таблица 10 (минимално проследяване 9,1 месеца). Кривата на Kaplan-Meier за PFS на изследователя е представена на фигура 3.

Таблица 10: CA204125 Преживяемост без прогресия и степен на отговор

	Оценка на изследователя		IRC Оценка ^e	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Коефициент на риск [95% CI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
Стратифициран log-rank тест р-стойност ^a	0,0078		0,0043	
Медиана на PFS в месеци [95% CI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83 7,62]
Отговор				
Степен на отговор (ORR) ^b n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0 66,3]	15 (26,3) [15,5 39,7]	35 (58,3) [44,9 70,9]	14 (24,6) [14,1 37,8]
р-стойност ^b	0,0029		0,0002	
Пълен отговор (CR + sCR) ^c n (%)	5 (8,3) ^d	1 (1,8)	0 (0,0) ^d	0 (0,0)
Много добър частичен отговор (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Частичен отговор (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Комбинирани отговори (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a р-стойност, базирана на логаритмичния тест, стратифициран постадий на заболяване при влизане в проучването (Международна система за стадиране I-II спрямо III) и брой на предшестващите линии на терапия (2-3 спрямо ≥ 4) при рандомизация.

^b изменени критерии на Международната работна група за миелом (IMWG).

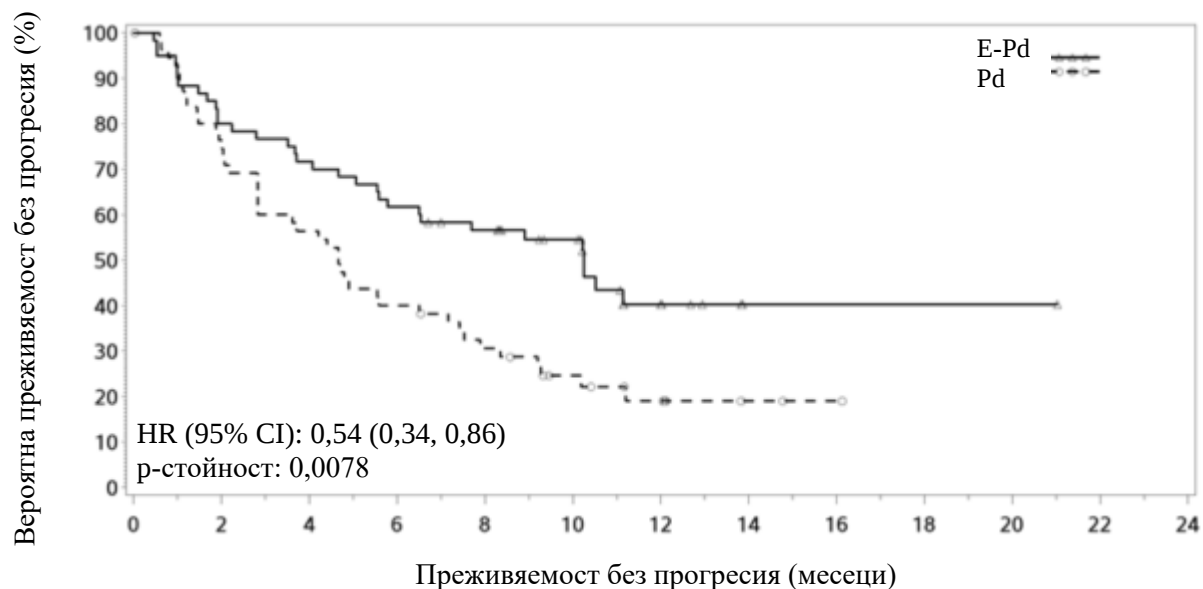
^c р-стойност базирана на Cochran-Mantel-Haenszel chi-square тест стратифициран по стадий на заболяване при влизане в проучването (Международна система за стадиране I-II спрямо III) и брой на предшестващите линии на терапия (2-3 спрямо ≥ 4) при рандомизация.

^d Пълен отговор (CR) + неоспорим пълен отговор (sCR).

^e Степента на пълен отговор в групата на Empliciti може да бъде подценена, поради влияние на моноклоналното анти тяло елотузмаб при имунофиксация анализ и анализ електрофореза на серумния протеин.

^f Оценката на IRC е извършена post-hoc. NE: не може да бъде определено

Фигура 3: CA204125 Преживяемост без прогресия според изследователя



Брой на рискови пациенти

E-Pd	60	48	43	37	32	25	7	1	1	1	1
Pd	57	42	31	22	16	10	6	2	1		

Оценката на PFS ITT на изследователя е оценена в няколко подгрупи, включително възраст (<65 спрямо ≥ 65), раса, ISS фаза, предходни терапии, трансплантация, рискова категория, ECOG статус, креатининов клирънс и цитогенни аномалии. Независимо от оценената подгрупа, PFS като цяло съответства на наблюдаваната в популацията на ITT за лекуваните групи. Въпреки това, резултатите трябва да се вземат с повишено внимание, тъй като оценката на съответствието на ефекта в различните подгрупи е възпрепятствана от много ограничения брой пациенти, включени в различните подгрупи.

Общата преживяемост (OS) е ключова вторична крайна точка на проучването. Предварително планираният окончателен анализ на OS е извършен след възникване на най-малко 78 смъртни случая. Минималното време на проследяване е 45,0 месеца. Резултатите за OS при окончателния анализ достигат статистическа значимост. Значително по-продължителна OS се наблюдава при пациенти в рамото на E-Pd в сравнение с пациентите в рамото на Pd (HR = 0,59; 95% CI: 0,37; 0,93; p-стойност 0,0217), представляващо 41% намаляване на риска от смърт. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 11 и Фигура 4.

Таблица 11: CA204125 Резултати за обща преживяемост

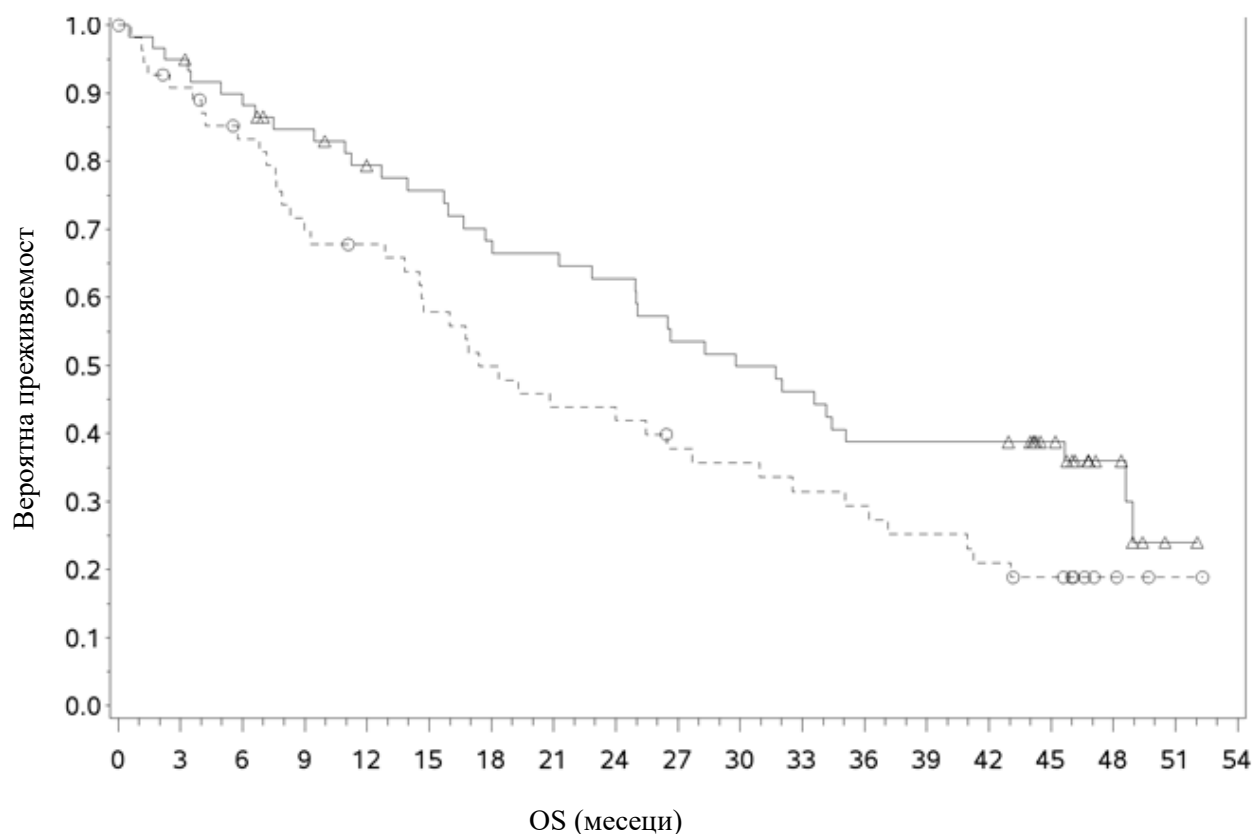
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Обща преживяемост (OS)**		
Коефициент на риск [95% CI]	0,59 [0,37; 0,93]	
Стратифициран log-rank тест p-стойност*	0,0217***	
Медиана на OS в месеци [95% CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* p-стойност, базирана на логаритмичния тест, стратифициран по стадий на заболяване при влизане в проучването (Международна система за стадиране I-II спрямо III) и брой на предшестващите линии на терапия (2-3 спрямо ≥ 4) при рандомизация.

** Направен е предварително определен окончателен анализ на OS въз основа на поне 78 смъртни случая (минимално време на проследяване 45,0 месеца).

*** Окончателният анализ на OS преминава предварително определената алфа-граница за статистическа значимост ($p \leq 0,05$), както и строгото ниво от 0,05.

Фигура 4: CA204125 Обща преживяемост



Брой на пациентите в риск

E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0

—Δ— E-Pd (събития: 37/60), медиана и 95% CI: 29,80 (22,87; 45,67)

--○-- Pd (събития: 41/57), медиана и 95% CI: 17,41 (13,83; 27,70)

E-Pd спрямо Pd – коефициент на риск и 95% CI: 0,59 (0,37; 0,93)

80% CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-стойност: 0,0217

Коригирано алфа-ниво = 0,2.

Символите представят цензурирани наблюдения.

Стратифициран по стадий на заболяване при влизане в проучването (Международна система за стадиране I-II спрямо III) и брой на предшестващите линии на терапия (2-3 спрямо ≥ 4) при рандомизация.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (РК) на елотузумаб е проучена при пациенти с мултиплен миелом.

Елотузумаб проявява нелинейна фармакокинетика с намаляване на клирънса при повишаване на дозата от 0,5-20 mg/kg телесно тегло.

Абсорбция

Елотузумаб се прилага интравенозно, поради което неговата бионаличност е незабавна и пълна.

Разпределение

Средно геометричният обем на разпределение на елотузумаб при препоръчителната схема на прилагане в комбинация с леналидомид/дексаметазон или помалидомид/дексаметазон в стационарно състояние е 5,7 l (коефициент на вариация (CV): 23%) и 5,6 l (CV: 21%), съответно.

Биотрансформация

Метаболитният път на елотузумаб не е характеризирен. Елотузумаб, като IgG моноклонално анти тяло, се очаква да се разгради на малки пептиди и аминокиселини по катаболни пътища.

Елиминиране

Общият средно геометричен клирънс на елотузумаб при 10 mg/kg телесно тегло (в комбинация с леналидомид и дексаметазон) в равновесно състояние е 0,194 l/ден (CV: 62,9%). След прекратяване на лечението с елотузумаб в комбинация с леналидомид и дексаметазон или в комбинация с помалидомид и дексаметазон, концентрациите на елотузумаб ще намалее до приблизително 3% (около 97% очистиране, изчислено като 5 полуживота) от прогнозираната за популацията максимална серумна концентрация в стационарно състояние до 3 месеца.

Специални популации

На базата на популационен фармакокинетичен анализ на данни от 440 пациенти, клирънсът на елотузумаб се увеличава при повишение на телесното тегло, което е в подкрепа на дозировка на база телесно тегло. Популационен фармакокинетичен анализ предполага, че следните фактори нямат клинично значим ефект върху клирънса на елотузумаб: възраст, пол, раса, изходно ниво на лактат дехидрогеназа (LDH), албумин, бъбречно увреждане, леко чернодробно увреждане и едновременното приложение с леналидомид/дексаметазон или помалидомид/дексаметазон. Таргет-медирианият клирънс на елотузумаб се увеличава с по-високи концентрации на серумния М-протеин.

Бъбречно увреждане

Едно отворено проучване (CA204007) оценява фармакокинетиката на елотузумаб в комбинация с леналидомид и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом, с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирано според стойностите на CrCl). Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на елотузумаб е оценен при пациенти с нормална бъбречна функция (CrCl > 90 ml/min; N = 8), тежко бъбречно увреждане, което не налага диализа (CrCl < 30 ml/min; N = 9) или бъбречна недостатъчност в краен стадий, която налага диализа (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката на елотузумаб между пациенти с тежко бъбречно увреждане (със или без диализа) и пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Empliciti е IgG1 моноклонално анти тяло, което се елиминира основно чрез катаболизъм. Поради това нарушението на чернодробната функция вероятно няма да промени неговия клирънс. Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на Empliciti е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин [TB] ≤ ГГН и стойност на AST > ГГН или общ билирубин < 1 до 1,5 × ГГН и всяко отклонение в стойността на AST; N = 33). Не са установени клинично значими различия по отношение на клирънса на Empliciti между пациенти с леко чернодробно увреждане и пациенти с нормална чернодробна функция. Елотузумаб не е проучван при пациенти с умерено (общ билирубин повече от 1,5 до 3 × ГГН и всяко отклонение в стойността на AST) или тежко чернодробно увреждане (общ билирубин повече от 3 × ГГН и всяко отклонение в стойността на AST) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Elotuzumab разпознава единствено човешкия SLAMF7 протеин. Тъй като елотузумаб не разпознава -форми на SLAMF7 протеина, които не съществуват при хората, *in vivo* данни за безопасност от проучвания с животни не са подходящи. В тази връзка, липсват данни за

канцерогенност на елотузумаб при животни и не са провеждани проучвания по отношение на фертилитет и ембриофетална токсичност. Неклиничната информация за безопасност се състои основно от ограничени *in vitro* проучвания с човешки клетки/тъкани, при които не са установени находки по отношение на безопасността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости

Поради липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

След разтваряне и разреждане

Реконституираният разтвор трябва незабавно да се прехвърли от флакона в инфузионния сак.

Химичната и физична стабилност на реконституирания и разреден разтвор е доказана за 24 часа при температура 2°C - 8°C на защитено от светлина място.

От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C - 8°C на защитено от светлина място. Реконституираният или разреден разтвор да не се замразява. Инфузионният разтвор може да се съхранява максимум 8 от общо 24 часа при температура 20°C – 25°C на стайна светлина. Този 8-часов период трябва да включва и периода на приложение на продукта.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml флакон (стъкло тип I) със сива бутилова запушалка, запечатан с алуминиева обкатка с отчупващо се полипропиленово капаче, съдържащ 300 mg или 400 mg елотузумаб. Отчупващото се капаче е с цвят слонова кост за опаковката от 300 mg и синьо за 400 mg. Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Изчисляване на дозата

Изчислете дозата (mg) и определете колко флакона ще Ви бъдат необходими за доза (10 mg/kg или 20 mg/kg) на база телесно тегло на пациента. Може да са необходими повече от един флакон Empliciti, за да се приложи цялата доза на пациента.

- Общата доза елотузимаб в mg се равнява на телесното тегло на пациента в kg умножено по дозата елотузимаб (10 или 20 mg/kg, виж точка 4.2).

Реконституиране на флаконите

В асептични условия разтворете всеки флакон Empliciti с помощта на спринцовка с подходящ обем и игла 18G или по-малка, както е показано на Таблица 12. Възможно е да се усети леко съпротивление при вкарването на водата за инжекции, което се счита за нормално.

Таблица 12: Инструкции за разтваряне

Количество на активното вещество	Количество вода за инжекции, необходима за разтваряне	Краен обем на разтворения Empliciti във флакона (включително обема, изместен от твърдата компактна маса)	Концентрация след разтваряне
300 mg флакон	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg флакон	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Дръжте флакона изправен и го завъртете, за да се разтвори лиофилизираната компактна маса. След това обърнете флакона няколко пъти надолу, за да се разтвори праха по повърхността на флакона или запушалката. Избягвайте енергичното разбъркване, НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ. Леофилизираният прах трябва да се разтвори след по-малко от 10 минути.

След като останалата твърда маса се разтвори напълно, оставете реконституирания разтвор за 5 - 10 минути. Реконституираният разтвор е безцветен до бледожълт, и бистър до силно опалесцентен. Empliciti трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Изхвърлете разтвора, ако се наблюдават частици или промяна в цвета.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Реконституираният разтвор трябва да се разрежи с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 5% инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация на инфузията в границите между 1 mg/ml и 6 mg/ml. Обемът на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 5% инжекционен разтвор трябва да се коригира така, че да не превишава 5 ml/kg от телесното тегло на пациента при всяка приложена доза Empliciti.

Изчислете обема (ml) на разредителя (или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор), необходим за приготвяне на инфузионния разтвор за пациента.

Изтеглете необходимия обем за изчислената доза от всеки флакон до максимум 16 ml от 400 mg флакон и 12 ml от 300 mg флакон. Всеки флакон съдържа излишък, за да се осигури достатъчно обем за изтегляне.

Прехвърлете изтеглените обеми от всички флакони, необходими съгласно изчислената доза за този пациент в един инфузионен сак, направен от поливинилхлорид или полиолефин, съдържащ изчисления обем разредител. Внимателно разбъркайте инфузията чрез ръчно въртене. Не разклащайте.

Empliciti е само за еднократна употреба. Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона.

Приложение

Цялата инфузия на Empliciti трябва да се приложи с инфузионна система и стерилен, апиrogenен филтър с ниско протеинно свързване (размер на порите 0,2-1,2 µm) като се използва автоматична инфузионна помпа.

Empliciti инфузия е съвместим със:

- Контейнери от PVC и полиолефин
- PVC инфузионни системи
- полиетерсулфонов и найлонови вградени филтри с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

Приложението на Empliciti трябва да започне при скорост на инфузията 0,5 ml/min за доза от 10 mg/kg телесно тегло и 3 ml/min за доза от 20 mg/kg телесно тегло. При добра поносимост, скоростта на инфузията може да се увеличава постепенно, както е описано в Таблица 3 и 4 (вж. точка 4.2 Начин на приложение). Максималната скорост на инфузията не трябва да надвишава 5 ml/min.

Инфузионният разтвор Empliciti трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C - 8°C на защитено от светлина място. Реконституираният или разреден разтвор да не се замразява. Инфузионният разтвор може да се съхранява максимум 8 от общо 24 часа при температура 20°C – 25°C на стайна светлина. Този 8-часов период трябва да включва и времето за приложение на продукта.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1088/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 май 2016 г.

Дата на последното подновяване: 17 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОРГАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Съединени американски щати

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Съединени американски щати

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 ANAGNI (FR)
Италия

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Empliciti 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
елотузимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 300 mg елотузимаб.
След разтваряне, един ml концентрат съдържа 25 mg елотузимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80 (E433). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1088/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Empliciti 300 mg прах за концентрат
елотузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 300 mg елотузумаб.
След разтваряне, един ml концентрат съдържа 25 mg елотузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80 (E433). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

300 mg прах за концентрат

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
i.v. приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1088/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Empliciti 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
елотузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 400 mg елотузумаб.
След разтваряне, един ml концентрат съдържа 25 mg елотузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80 (E433). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1088/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Empliciti 400 mg прах за концентрат
елотузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 400 mg елотузумаб.
След разтваряне, един ml концентрат съдържа 25 mg елотузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80 (E433). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

400 mg прах за концентрат

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
i.v. приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1088/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Empliciti 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Empliciti 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

елотузумаб (elotuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Empliciti и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Empliciti
3. Как да използвате Empliciti
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Empliciti
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Empliciti и за какво се използва

Empliciti съдържа активното вещество елотузумаб, което представлява моноклонално антитяло – вид протеин, чието предназначение е да разпознава и да се свързва със специфично прицелно вещество в организма. Елотузумаб се свързва с прицелен протеин наречен SLAMF7. SLAMF7 се открива в големи количества по повърхността на клетките на мултиплен миелом, както и на някои клетки от имунната система (клетки естествени убийци). Когато елотузумаб се свърже със SLAMF7 на клетките на миелома или естествените клетки убийци, той стимулира имунната система, за да атакува и унищожи клетките на мултипления миелом.

Empliciti се използва за лечение на мултиплен миелом (рак на костния мозък) при възрастни. Empliciti ще Ви се прилага заедно с леналидомид и дексаметазон или заедно с помалидомид и дексаметазон. Мултипленият миелом е рак на един вид бели кръвни клетки, наречени плазмени клетки. Тези клетки се делят неконтролно и се събират в костния мозък. Това води до увреждане на костите и бъбреците.

Empliciti се използва, ако рактът не се е повлиял или се появява отново след определени лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Empliciti

Не трябва да Ви се прилага Empliciti:

- ако сте алергични към елотузумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 “Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни в нещо.

Предупреждения и предпазни мерки

Реакция, свързана с инфузията

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от реакциите, свързани с инфузията, описани в началото на точка 4. Тези нежелани реакции в

повечето случаи настъпват по време на или след инфузията на първата доза. По време на инфузията и след това ще Ви наблюдават за признаци на такива реакции.

В зависимост от сериозността на реакциите, свързани с инфузията, може да се наложи допълнително лечение, за да се предотвратят усложнения и да се намалят симптомите, или инфузията с Empliciti да бъде прекъсната. Когато симптомите отшумят или настъпи подобрене, инфузията може да продължи с по-малка скорост, която постепенно да се увеличава, ако симптомите не се появят отново. Ако получите силна реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар може да прецени да не се продължава лечението с Empliciti.

Преди всяка инфузия на Empliciti, ще Ви прилагат лекарства за намаляване на реакции, свързани с инфузията (вижте точка 3 “Как да използвате Empliciti, Лекарства, които се прилагат преди всяка инфузия”).

Преди да започне лечението с Empliciti, ще трябва да прочетете предупрежденията и предпазните мерки в листовките на всички лекарства, които ще се прилагат в комбинация с Empliciti, за да получите информация за тези лекарства. Когато се използва леналидомид, трябва да се обърне специално внимание на тестовите за бременност и изискванията за предпазване от бременност (вижте “Бременност и кърмене” в тази точка).

Деца и юноши

Empliciti не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Empliciti

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

За жени, които приемат Empliciti

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате Empliciti ако сте бременна, освен в случаите, когато Вашият лекар специално го препоръчва. Ефектите на Empliciti при бременни жени или възможните увреждания на плода не са известни.

- Необходимо е да използвате ефективни контрацептивни средства докато сте на лечение с Empliciti и за 120 дни след спиране на лечението, ако има вероятност да забременеете.
- Ако забременеете по време на лечението с Empliciti, уведомете Вашия лекар.

След като Empliciti се прилага в комбинация с леналидомид или помалидомид, трябва да спазвате програмата за превенция на бременността за леналидомид или помалидомид, съответно (вижте листовката на леналидомид или помалидомид). **Леналидомид и помалидомид може да увредят плода.**

Не е известно дали елотузумаб преминава в кърмата или дали има някакъв риск за кърмачето. Елотузумаб ще се прилага в комбинация с леналидомид или помалидомид, затова кърменето трябва да бъде преустановено поради употребата на леналидомид или помалидомид.

За мъже, които приемат Empliciti

Трябва да използвате презерватив докато приемате Empliciti и в продължение на 180 дни след спиране на лечението, за да е сигурно, че Вашата партньорка няма да забременее.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Empliciti да повлияе Вашата способност за шофиране и работа с машини. Все пак, ако получите реакция, свързана с инфузията (треска, втрисане, високо кръвно налягане; вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”), не трябва да шофирате, карате колело или работите с машини докато реакцията отзвучи.

Empliciti съдържа натрий

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на натрий (с ниско съдържание на сол), преди да Ви бъде приложен Empliciti. Това лекарство съдържа 3,92 mg натрий (основен компонент на готварска/трапезна сол) на доза от 300 mg или 5,23 mg натрий на доза от 400 mg. Това се равнява съответно на 0,2% или 0,3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Empliciti

Какво количество Empliciti се прилага

Количеството Empliciti, което ще Ви прилагат, се изчислява въз основа на Вашето телесно тегло.

Как се прилага Empliciti

Вие ще получите Empliciti под контрола на опитен медицински специалист. Лекарството ще се прилага във вена (интравенозно) като капкова инфузия в продължение на няколко часа.

Empliciti се прилага в лечебни цикли, които са 28 дни (4-седмични) в комбинация с други лекарства, използвани за лечение на мултиплен миелом

Когато се прилага в комбинация с леналидомид и дексаметазон, Empliciti се прилага, както следва:

- В цикъл 1 и 2, веднъж седмично на 1, 8, 15 и 22 ден.
- В цикъл 3 и след това, веднъж на 2 седмици на 1 и 15 ден.

Когато се прилага в комбинация с помалидомид и дексаметазон, Empliciti се прилага, както следва:

- В цикъл 1 и 2, веднъж седмично на 1, 8, 15 и 22 ден.
- В цикъл 3 и след това, веднъж на 4 седмици на ден 1.

Вашият лекар ще продължи да Ви лекува с Empliciti дотогава, докато състоянието Ви се подобрява или е стабилизирано и нежеланите реакции са поносими.

Лекарства, които се прилагат преди всяка инфузия

Необходимо е преди всяка инфузия Empliciti да получавате следните лекарства, за да се намалят възможните реакции, свързани с инфузията:

- лекарство за намаляване на алергични реакции (антихистамин)
- лекарство за намаляване на възпаление (дексаметазон)
- лекарство за намаляване на болка и температура (парацетамол)

Ако сте пропуснали една доза Empliciti

Empliciti се използва в комбинация с други лекарства за мултиплен миелом. Ако приложението на някое от лекарствата в лечението бъде отложено, прекъснато или прекратено, Вашият лекар ще прецени как да бъде продължено лечението.

Ако Ви е приложен повече от необходимата доза Empliciti

Тъй като Empliciti се прилага от лекар, няма вероятност да Ви бъде приложена повече от необходимата доза. В случай на предозиране, който е малко вероятен, Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

Ако сте спрели употребата на Empliciti

Спирането на лечението с Empliciti може да преустанови ефекта на това лекарство. Не спирайте лечението преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще ви обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

При клинични изпитвания на елотузумаб има съобщения за следните нежелани реакции:

Реакции, свързани с инфузията

Употребата на Etrpliciti се свързва с реакции, свързани с инфузията (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”). **Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако се почувствате зле по време на инфузията.** По-долу е даден списък на характерните симптоми, свързани с реакции, свързани с инфузията:

- повишена температура
- втрисане
- високо кръвно налягане

Възможно е да се появят и други симптоми. Вашият лекар ще прецени дали да намали скоростта на инфузията или да я прекъсне, за да овладее тези симптоми.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повишена температура
- Възпалено гърло
- Пневмония
- Понижение на телото
- Понижен брой на бели кръвни клетки
- Кашлица
- Настинка
- Главоболие
- Диария
- Чувство на умора или слабост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Гръдна болка
- Кръвни съсиреци във вените (тромбоза)
- Болестен кожен обрив с мехури (херпес зостер)
- Нощно изпотяване
- Промени в настроението
- Понижена чувствителност, особено на кожата
- Алергични реакции (свръхчувствителност)
- Болка в устата/в областта на гърлото/възпалено гърло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някоя от гореописаните нежелани реакции. Не се опитвайте да лекувате симптомите с други лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Empliciti

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне, приготвеният разтвор трябва незабавно да се прехвърли от флакона в инфузионния сак.

След разреждане, инфузията трябва да бъде завършена до 24 часа след приготвяне. Продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, инфузионният разтвор трябва да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C) до 24 часа.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Empliciti

- Активното вещество: елотузумаб.
Един флакон с прах съдържа 300 mg или 400 mg елотузумаб.
След разтваряне, един ml концентрат съдържа 25 mg елотузумаб.
- Други съставки (помощни вещества): захароза, натриев цитрат (вижте точка 2 „Empliciti съдържа натрий”), лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80 (E433).

Как изглежда Empliciti и какво съдържа опаковката

Empliciti прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат) представлява бяла или почти бяла цяла или фрагментирана компактна маса, доставена в стъклен флакон.

Empliciti се предлага в опаковки по 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 ANAGNI (FR)
Италия

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Хрватска

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ирланд

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне и приложение на Empliciti**Изчисляване на дозата**

Изчислете дозата (mg) и определете колко флакона ще Ви бъдат необходими за доза (10 mg/kg или 20 mg/kg) на база телесно тегло (bw). Може да са необходими повече от един флакон Empliciti, за да се приложи цялата доза на пациента.

- Общата доза елотузимаб в mg е равна на телесното теглото на пациента в kg умножено по дозата елотузимаб (10 или 20 mg/kg).

Реконституиране на флаконите

В асептични условия разтворете всеки флакон Empliciti с помощта на спринцовка с подходящ обем и игла 18G или по-малка, както е показано на Таблица 1. Възможно е да се усети леко съпротивление при вкарването на водата за инжекции, което се счита за нормално.

Таблица 1: Инструкции за разтваряне

Количество на активното вещество	Количество вода за инжекции, необходима за разтваряне	Краен обем на разтворения Empliciti във флакона	Концентрация след разтваряне
300 mg флакон	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg флакон	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Дръжте флакона изправен и го завъртете, за да се разтвори лиофилизираната компактна маса. След това обърнете флакона надолу няколко пъти, за да се разтвори праха по повърхността на флакона или запушалката. Избягвайте енергичното разбъркване, НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ. Леофилизираният прах трябва да се разтвори след по-малко от 10 минути.

След като останалата твърда маса се разтвори напълно, оставете реконституирания разтвор за 5 - 10 минути. Реконституираният разтвор е безцветен до бледожълт и бистър до силно опалесцентен. Empliciti трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Изхвърлете разтвора, ако се наблюдават частици или промяна в цвета.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Реконституираният разтвор трябва да се разрежда с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 5% инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация на инфузията в границите между 1 mg/ml и 6 mg/ml. Обемът на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 5% инжекционен разтвор трябва да се коригира така, че да не превишава 5 ml/kg от телесното тегло на пациента при всяка приложена доза Empliciti.

Изчислете обема (ml) на разредителя (или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор), необходим за приготвяне на инфузионния разтвор за пациента.

Изтеглете необходимия обем за изчислената доза от всеки флакон до максимум 16 ml от 400 mg флакон и 12 ml от 300 mg флакон. Всеки флакон съдържа излишък, за да се осигури достатъчно обем за изтегляне.

Преместете изтеглените обеми от всички флакони, необходими за изчислената доза за този пациент в една единична инфузионна торба, направена от поливинилхлорид или полиолефин, съдържащ изчисления обем разредител. Внимателно разбъркайте инфузията чрез ръчно въртене. Не разклащайте.

Empliciti е само за еднократна употреба. Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона.

Приложение

Цялата Empliciti инфузия трябва да се приложи с инфузионна система и стерилен, непирогенен филтър, с ниско протеинно свързване (с размер на порите 0,2-1,2 μ m), с помощта на автоматична инфузионна помпа.

Empliciti инфузия е съвместима с:

- PVC и полиолефинови контейнери
- PVC инфузионни системи
- полиетерсулфонови и найлонови вградени филтри с размер на порите 0,2 μ m до 1,2 μ m.

Скорост на инфузията на Empliciti 10 mg/kg телесно тегло

Приложението на Empliciti в доза 10 mg/kg телесно тегло трябва да започне при скорост на инфузията 0,5 ml/min. При добра поносимост, скоростта на инфузията може да се увеличава постепенно, както е описано в Таблица 2. Максималната скорост на инфузията не трябва да надвишава 5 ml/min.

Таблица 2: Скорост на инфузията на Empliciti 10 mg/kg телесно тегло

Цикъл 1, доза 1		Цикъл 1, доза 2		Цикъл 1, доза 3 и 4 и всички последващи цикли
Интервал от време	Скорост	Интервал от време	Скорост	Скорост
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Продължете с тази скорост до приключване на инфузията.

Скорост на инфузията на Empliciti 20 mg/kg телесно тегло

Приложението на Empliciti в доза 20 mg/kg телесно тегло трябва да започне при скорост на инфузията 3 ml/min. Ако инфузията се понася добре, скоростта на инфузията може да се увеличава стъпаловидно, както е описано в Таблица 3. Максималната скорост на инфузията не трябва да надвишава 5 ml/min.

При пациентите, които са достигнали до 5 ml/min при доза от 10 mg/kg телесно тегло, скоростта трябва да се намали до 3 ml/min при първата инфузия от 20 mg/kg телесно тегло.

Таблица 3: Скорост на инфузията на Empliciti 20 mg/kg телесно тегло

Доза 1		Доза 2 и всички последващи дози
Интервал от време	Скорост	Скорост
0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Продължете с тази скорост до приключване на инфузията.

Empliciti инфузия трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C - 8°C на защитено от светлина място. Реконституираният или разреден разтвор да не се замразява. Инфузионният разтвор може да се съхранява за максимум 8 часа от общо 24 часа при температура 20°C – 25°C и стайна светлина. Този 8-часов период трябва да включва и времето за приложение на продукта.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.