

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Empliciti 300 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Empliciti 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Empliciti 300 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 300 mg ελοτουζουμάμπης*.

Empliciti 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 400 mg ελοτουζουμάμπης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ελοτουζουμάμπης.

* Η ελοτουζουμάμπη παράγεται σε κύτταρα NS0 με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα).

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη αμιγής ή θρυμματισμένη μάζα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Empliciti ενδείκνυται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Empliciti ενδείκνυται σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος και έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ελοτουζουμάμπη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος.

Προκαταρκτική αγωγή για την πρόληψη εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs)

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται οι ακόλουθες προκαταρκτικές αγωγές 45 - 90 λεπτά πριν από την έγχυση του Empliciti (βλ. παράγραφο 4.4):

- Δεξαμεθαζόνη 8 mg ενδοφλεβίως
- H1 αναστολέας: διφαινυδραμίνη (25 - 50 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως) ή ισοδύναμος H1 αναστολέας.
- H2 αναστολέας: ρανιτιδίνη (50 mg ενδοφλεβίως ή 150 mg από στόματος) ή ισοδύναμος H2 αναστολέας.
- Παρακεταμόλη (650 - 1000 mg από στόματος).

Αντιμετώπιση των IRRs

Αν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Empliciti εμφανιστεί $IRR \geq$ Βαθμού 2, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά την υποχώρηση σε $\leq$ Βαθμού 1, το Empliciti θα πρέπει να ξεκινάει στα 0,5 ml/min και μπορεί σταδιακά να αυξάνεται με ρυθμό 0,5 ml/min κάθε 30 λεπτά, ανάλογα με την ανοχή που παρατηρήθηκε στο ρυθμό με τον οποίο εμφανίστηκε IRR. Αν δεν επανεμφανιστεί IRR, η κλιμάκωση μπορεί να συνεχιστεί (βλ. Πίνακες 3 και 4).

Σε ασθενείς που εμφανίζουν IRR, απαιτείται παρακολούθηση των ζωτικών σημείων κάθε 30 λεπτά για 2 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης του Empliciti. Εάν επανεμφανιστεί IRR, η έγχυση του Empliciti θα πρέπει να διακοπεί και να μην ξεκινήσει ξανά την ίδια μέρα (βλ. παράγραφο 4.4). Για τις πολύ σοβαρές IRRs ($\geq$ Βαθμού 3) μπορεί να απαιτείται οριστική διακοπή της θεραπείας με Empliciti και επείγουσα αντιμετώπιση.

Δοσολογία για χορήγηση με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Η διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας είναι 28 ημέρες, βλ. Πίνακα 1 για το δοσολογικό σχήμα.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η συνιστώμενη δόση του Empliciti είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους (bw) χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε εβδομάδα, τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 για τους πρώτους δύο κύκλους της θεραπείας και κάθε 2 εβδομάδες μετέπειτα τις ημέρες 1 και 15.

Η συνιστώμενη δόση της λεναλιδομίδης είναι 25 mg χορηγούμενα από στόματος άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1 - 21 των επαναλαμβανόμενων κύκλων των 28 ημερών και τουλάχιστον 2 ώρες μετά την έγχυση του Empliciti όταν χορηγείται την ίδια ημέρα.

Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης πρέπει να πραγματοποιείται ως εξής:

- Τις ημέρες που χορηγείται το Empliciti, η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται ως 28 mg από στόματος άπαξ ημερησίως μεταξύ 3 και 24 ωρών πριν από το Empliciti συν 8 mg ενδοφλεβίως μεταξύ 45 και 90 λεπτών πριν από το Empliciti τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 των επαναλαμβανόμενων κύκλων των 28 ημερών.
- Τις ημέρες που δεν χορηγείται το Empliciti αλλά έχει προγραμματιστεί δόση δεξαμεθαζόνης (Ημέρες 8 και 22 του κύκλου 3 και όλων των επόμενων κύκλων), θα πρέπει να χορηγηθούν 40 mg δεξαμεθαζόνης από στόματος.

Πίνακας 1: Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Κύκλος	Κύκλοι 1 & 2 διάρκειας 28 Ημερών				Κύκλοι 3+ διάρκειας 28 Ημερών			
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22
Προκαταρκτική αγωγή	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg bw) ενδοφλεβίως	10	10	10	10	10		10	
Λεναλιδομίδη (25 mg) από στόματος	Ημέρες 1 - 21				Ημέρες 1 - 21			
Δεξαμεθαζόνη (mg) από στόματος	28	28	28	28	28	40	28	40
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για χορήγηση με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Η διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας είναι 28 ημέρες, βλ. Πίνακα 2 για το δοσολογικό σχήμα.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η συνιστώμενη δόση του Empliciti είναι 10 mg/kg bw χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου θεραπείας για τους πρώτους δύο κύκλους και εν συνεχεία 20 mg/kg bw χορηγούμενα την ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας.

Η συνιστώμενη δόση της πομαλιδομίδης είναι 4 mg χορηγούμενα από στόματος άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1-21 των επαναλαμβανόμενων κύκλων των 28 ημερών και τουλάχιστον 2 ώρες μετά την έγχυση του Empliciti όταν χορηγείται την ίδια ημέρα.

Χορήγηση δεξαμεθαζόνης για ενήλικες ηλικίας ≤ 75 ετών και ηλικίας > 75 ετών

- Τις ημέρες που χορηγείται το Empliciti, για τους ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών χορηγήστε 28 mg δεξαμεθαζόνης από στόματος 3 έως 24 ώρες πριν από το Empliciti συν 8 mg ενδοφλεβίως 45 έως 90 λεπτά πριν από το Empliciti και για τους ασθενείς ηλικίας > 75 ετών χορηγήστε 8 mg δεξαμεθαζόνης από στόματος 3 έως 24 ώρες πριν από το Empliciti συν 8 mg ενδοφλεβίως 45 έως 90 λεπτά πριν από το Empliciti.
- Τις ημέρες που δεν χορηγείται το Empliciti αλλά έχει προγραμματιστεί δόση δεξαμεθαζόνης (Ημέρες 8, 15 και 22 του κύκλου 3 και όλων των επόμενων κύκλων), χορηγήστε 40 mg από στόματος σε ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών και 20 mg από στόματος σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών.

Πίνακας 2: Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Κύκλος	Κύκλοι 1 και 2 διάρκειας 28 Ημερών				Κύκλοι 3+ διάρκειας 28 Ημερών			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22
Προκαταρκτική αγωγή	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg bw) ενδοφλεβίως	10	10	10	10	20			
Πομαλιδομίδη (4 mg) από στόματος	Ημέρες 1 -21				Ημέρες 1 -21			
Δεξαμεθαζόνη (mg) ενδοφλεβίως	8	8	8	8	8			
Δεξαμεθαζόνη (mg) από στόματος ≤ 75 ετών	28	28	28	28	28	40	40	40
Δεξαμεθαζόνη (mg) από στόματος > 75 ετών	8	8	8	8	8	20	20	20
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την πομαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για οδηγίες σχετικά με το ρυθμό έγχυσης, ανατρέξτε παρακάτω στην παράγραφο Τρόπος χορήγησης.

Καθυστέρηση, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή της δόσης

Εάν η δόση ενός φαρμάκου του θεραπευτικού σχήματος καθυστερήσει, διακοπεί προσωρινά ή διακοπεί οριστικά, η θεραπεία με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συνεχιστεί σύμφωνα με το πρόγραμμα. Ωστόσο, εάν καθυστερήσει ή διακοπεί η από στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση της δεξαμεθαζόνης, η χορήγηση του Empliciti θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση (π.χ., κίνδυνος υπερευαισθησίας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Empliciti σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Empliciti σε

ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών είναι πολύ περιορισμένα. Η δόση της δεξαμεθαζόνης σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία. Βλ. ανωτέρω Χορήγηση δεξαμεθαζόνης για ενήλικες ηλικίας ≤ 75 ετών και ηλικίας > 75 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Empliciti σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) = 60 - 89 ml/min), μέτρια (CrCl = 30 - 59 ml/min), σοβαρή (CrCl < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Empliciti για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη (TB) $\leq$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN ή TB < 1 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Το Empliciti δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (TB > 1,5 έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή (TB > $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Empliciti στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του πολλαπλού μυελώματος.

Τρόπος χορήγησης

Το Empliciti προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 10 mg/kg bw

Η χορήγηση του ανασυσταθέντος και αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να ξεκινά με ρυθμό έγχυσης 0,5 ml/min. Αν η έγχυση είναι καλά ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml/min.

Πίνακας 3: Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 10 mg/kg bw

Κύκλος 1, Δόση 1		Κύκλος 1, Δόση 2		Κύκλος 1, Δόση 3 και 4 και όλοι οι επόμενοι Κύκλοι
Χρονικό διάστημα	Ρυθμός	Χρονικό διάστημα	Ρυθμός	Ρυθμός
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*	-	-	

* Συνεχίστε με αυτό το ρυθμό έως την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 20 mg/kg bw

Η χορήγηση του ανασυσταθέντος και αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να ξεκινά με ρυθμό έγχυσης 3 ml/min. Αν η έγχυση είναι καλά ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml/min. Στους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε κλιμάκωση σε 5 ml/min στη δόση των 10 mg/kg bw, ο ρυθμός πρέπει να μειωθεί σε 3 ml/min στην πρώτη έγχυση της δόσης των 20 mg/kg bw.

Πίνακας 4: Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 20 mg/kg bw

Δόση 1		Δόση 2 και όλες οι επόμενες δόσεις
Χρονικό διάστημα	Ρυθμός	Ρυθμός
0-30 λεπτά	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 λεπτά	4 ml/min*	

* Συνεχίστε με αυτό το ρυθμό έως την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του Empliciti πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της λεναλιδομίδης, της πομαλιδομίδης και της δεξαμεθαζόνης που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Empliciti.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

IRRs

Έχουν αναφερθεί IRRs σε ασθενείς που λαμβάνουν ελοτουζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η προκαταρκτική αγωγή που περιλαμβάνει δεξαμεθαζόνη, H1 αναστολέα, H2 αναστολέα και παρακεταμόλη πρέπει να χορηγείται πριν από την έγχυση του Empliciti (βλ. παράγραφο 4.2 Προκαταρκτική αγωγή). Το ποσοστό των IRRs ήταν πολύ υψηλότερο στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προκαταρκτική θεραπεία.

Εάν οποιαδήποτε από τα συμπτώματα της IRR φθάσουν σε Βαθμό ≥ 2 , η έγχυση του Empliciti πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να ξεκινούν κατάλληλα ιατρικά και υποστηρικτικά μέτρα. Τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 30 λεπτά για 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Empliciti. Με την αποδρομή της αντίδρασης (συμπτώματα $\leq$ Βαθμού 1), το Empliciti μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης των 0,5 ml/min. Αν τα συμπτώματα δεν επανεμφανιστούν, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά κάθε 30 λεπτά έως το ανώτατο όριο των 5 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2 Τρόπος χορήγησης).

Για τις πολύ σοβαρές IRRs μπορεί να απαιτείται οριστική διακοπή της θεραπείας με Empliciti και επείγουσα αντιμετώπιση. Οι ασθενείς με ήπιες ή μέτριες IRRs μπορούν να λάβουν Empliciti με μειωμένο ρυθμό έγχυσης και υπό στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.2 Τρόπος χορήγησης).

Προϋποθέσεις χρήσης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται μαζί με το Empliciti

Το Empliciti χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ως εκ τούτου, οι προϋποθέσεις χρήσης που ισχύουν για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ισχύουν και για τη θεραπεία συνδυασμού. Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Empliciti.

Λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, η επίπτωση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και οι λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με καθιερωμένη θεραπεία.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPMs)

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και συγκρίθηκε η θεραπεία με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη με τη θεραπεία με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (CA204004), η επίπτωση SPM και συγκεκριμένα συμπαγών όγκων και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος, ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti (βλ. παράγραφο 4.8). Είναι γνωστό ότι οι SPM συσχετίζονται με την

έκθεση στη λεναλιδομίδη, η οποία παρατάθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι της θεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη. Το ποσοστό αιματολογικών κακοηθειών ήταν ίδιο μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη SPM.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,92 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 300 mg ή 5,23 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 400 mg που ισοδυναμούν με το 0,2% ή 0,3% αντίστοιχα, της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Το Empliciti, ως ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται να μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα. Η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του Empliciti.

Το Empliciti μπορεί να ανιχνευτεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPEP) και ανοσοκαθήλωσης ορού ασθενών με μυέλωμα και μπορεί να επηρεάσει την ορθή ταξινόμηση της ανταπόκρισης. Η παρουσία της ελοτουζουμάμπης στον ορό του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ενός μικρού οξυκόρυφου επάρματος πρώιμα στην περιοχή γάμμα στην SPEP, η οποία είναι IgGκ στην ανοσοκαθήλωση ορού. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της υποτροπής από την πλήρη ανταπόκριση σε ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG ελαφριάς αλυσού κάπα.

Σε περίπτωση ανίχνευσης πρόσθετων οξυκόρυφων επαρμάτων στην ανοσοκαθήλωση ορού, θα πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα δικλωνικής γαμμαπάθειας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της λεναλιδομίδης, της πομαλιδομίδης και της δεξαμεθαζόνης που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Empliciti.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη στους άνδρες και τις γυναίκες

Το Empliciti δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας επιβάλλει τη θεραπεία με ελοτουζουμάμπη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 120 μέρες μετά τη θεραπεία.

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 180 ημέρες μετά από αυτή εάν η σύντροφός τους είναι έγκυος ή βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία στον άνθρωπο σχετικά με τη χορήγηση ελοτουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ελοτουζουμάμπη θα χορηγηθεί σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη, η οποία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ζώα σχετικά με την επίδραση στην αναπαραγωγική τοξικότητα λόγω έλλειψης επαρκούς ζωικού μοντέλου. Το Empliciti δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας επιβάλλει τη θεραπεία με ελοτουζουμάμπη.

Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Empliciti. Όταν το Empliciti χρησιμοποιείται με λεναλιδομίδη ή πομαλιδομίδη υφίσταται κίνδυνος εμβρυϊκής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή διαμαρτιών διάπλασης που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες, καθώς και η ανάγκη τήρησης απαιτήσεων σχετικά με την αποφυγή κύησης, όπως οι δοκιμασίες κύησης και η αντισύλληψη. Η λεναλιδομίδη και η πομαλιδομίδη

ανιχνεύονται στο αίμα και το σπέρμα των ασθενών που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τις απαιτήσεις αναφορικά με την αντισύλληψη λόγω της ανίχνευσης και της μετάδοσης στο σπέρμα και για πρόσθετες πληροφορίες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη ή πομαλιδομίδη θα πρέπει να τηρούν το πρόγραμμα πρόληψης κύησης της λεναλιδομίδης ή της πομαλιδομίδης, αντίστοιχα.

Θηλασμός

Η ελοτουζουμάμπη δεν αναμένεται να απεκκριθεί στο μητρικό γάλα. Η ελοτουζουμάμπη θα χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη ή πομαλιδομίδη και ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται λόγω της χρήσης της λεναλιδομίδης ή της πομαλιδομίδης.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ελοτουζουμάμπης στη γονιμότητα. Επομένως, δεν είναι γνωστή η επίδραση της ελοτουζουμάμπης στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, το Empliciti δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Στους ασθενείς που εμφανίζουν IRRs θα πρέπει να συνιστάται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως την αποδρομή των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα για την ασφάλεια της ελοτουζουμάμπης έχουν αξιολογηθεί από συνολικά 682 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που αντιμετωπίστηκαν με ελοτουζουμάμπη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (451 ασθενείς), βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (103 ασθενείς) ή πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (128 ασθενείς) και έχουν συγκεντρωθεί από 8 κλινικές μελέτες. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμού 1 ή 2).

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ελοτουζουμάμπη είναι η πνευμονία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίστηκαν σε > 10% των ασθενών) με τη θεραπεία με ελοτουζουμάμπη ήταν IRRs, διάρροια, έρπης ζωστήρας, ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, πνευμονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λεμφοπενία και μείωση του σωματικού βάρους.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε 682 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ελοτουζουμάμπη σε 8 κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται με βάση την κατηγορία συστήματος οργάνων και τη συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Μέσα σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti

Κατηγορία Συστήματος Οργάνων	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συνολική συχνότητα	Συχνότητα Βαθμού 3/4
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	Πνευμονία ^α	Πολύ συχνές	Συχνές
	Έρπης ζωστήρας ^β	Συχνές	Όχι συχνές
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Πολύ συχνές	Συχνές
	ΡΙνοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνές	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Λεμφοπενία ^γ	Πολύ συχνές	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Αναφυλακτική αντίδραση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Υπερευαισθησία	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	Μεταβολή διάθεσης	Συχνές	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Υπαισθησία	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>	Βήχας ^δ	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Στοματοφαρυγγικό άλγος	Συχνές	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Νυκτερινοί ιδρώτες	Συχνές	Μη γνωστή
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές
	Κόπωση	Πολύ συχνές	Συχνές
	Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Μειωμένο σωματικό βάρος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Συχνές	Όχι συχνές

^β Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: πνευμονία, άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονία, λοβώδης πνευμονία, βακτηριακή πνευμονία, πνευμονία από μύκητες, πνευμονία από ιό γρίπης και πνευμονία από πνευμονιόκοκκο.

^α Ο όρος έρπης ζωστήρας αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: έρπης ζωστήρας, επιχείλιος έρπης και λοίμωξη από τον ιό του έρπητα.

^γ Ο όρος λεμφοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους όρους: λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων.

^δ Ο όρος βήχας περιλαμβάνει τους ακόλουθους όρους: βήχας, παραγωγικός βήχας και σύνδρομο βήχα από τους ανώτερους αεραγωγούς.

Τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (κάθε Βαθμού και Βαθμού 3/4) στην CA204004, μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα στην οποία συγκρίθηκε η θεραπεία με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (N = 318) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (N = 317), παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: CA204004 Προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti έναντι ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη [περιλαμβάνει περισσότερες από μία φορές εμφανίσεις ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία]

	Empliciti + Λεναλιδομίδα και Δεξαμεθαζόνη N = 318				Λεναλιδομίδα και Δεξαμεθαζόνη N = 317			
	Όλων των βαθμών		Βαθμού 3/4		Όλων των βαθμών		Βαθμού 3/4	
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Αριθμός συμ-βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)	Αριθμός συμ-βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)	Αριθμός συμ-βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)	Αριθμός συμ-βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)
Διάρροια	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Πυρεξία	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Κόπωση	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Βήχας ^α	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Ρινοφαρυγγίτιδα	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Λεμφοπενία ^β	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Κεφαλαλγία	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Πνευμονία ^γ	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Λευκοπενία	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Έρπης ζωστήρας ^δ	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Στοματοφαρυγγικό άλγος	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Μειωμένο σωματικό βάρος	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Νυκτερινοί ιδρώτες	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Θωρακικό άλγος	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Υπαισθησία	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Μεταβολή διάθεσης	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Υπερευαισθησία	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^α Ο όρος βήχας περιλαμβάνει τους ακόλουθους όρους: βήχας, παραγωγικός βήχας και σύνδρομο βήχα από τους ανώτερους αεραγωγούς.

^β Ο όρος λεμφοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους όρους: λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων.

^γ Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: πνευμονία, άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονία, λοβώδης πνευμονία, βακτηριακή πνευμονία, πνευμονία από μύκητες, πνευμονία από ιό γρίπης και πνευμονία από πνευμονιόκοκκο.

^δ Ο όρος έρπης ζωστήρας αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: έρπης ζωστήρας, επιχείλιος έρπης και λοίμωξη από τον ιό του έρπητα.

Τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (κάθε Βαθμού και Βαθμού 3/4) στην CA204125, μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα στην οποία συγκρίθηκε η θεραπεία με Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 60) με τη θεραπεία με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 55), παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: CA204125 Προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti έναντι ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη [περιλαμβάνει περισσότερες από μία φορές εμφανίσεις ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία]

	Empliciti + Πομαλιδομίδα και Δεξαμεθαζόνη N = 60				Πομαλιδομίδα και Δεξαμεθαζόνη N = 55			
	Όλων των βαθμών		Βαθμού 3/4		Όλων των βαθμών		Βαθμού 3/4	
Ανεπιθύμητη ένέργεια	Αριθ- μός συμ- βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)	Αριθ- μός συμ- βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)	Αριθ- μός συμ- βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)	Αριθ- μός συμ- βάντων	Ποσοστό (ποσοστό επίπτωσης /100 έτη ασθενών)
Βήχας ^α	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Ρινοφαρυγγίτιδα	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Λευκοπενία	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Λεμφοπενία ^β	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Πνευμονία ^γ	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Έρπης ζωστήρας ^δ	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Θωρακικό άλγος	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Νυκτερινοί ιδρώτες	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Υπαισθησία	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Μεταβολή διάθεσης	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^α Ο όρος βήχας περιλαμβάνει τους ακόλουθους όρους: βήχας, παραγωγικός βήχας και σύνδρομο βήχα από τους ανώτερους αεραγωγούς.

^β Ο όρος λεμφοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους όρους: λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων.

^γ Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: πνευμονία, άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονία, λοβώδης πνευμονία, βακτηριακή πνευμονία, πνευμονία από μύκητες, πνευμονία από ιό γρίπης και πνευμονία από πνευμονιόκοκκο.

^δ Ο όρος έρπης ζωστήρας αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: έρπης ζωστήρας, επιχείλιος έρπης, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα και οφθαλμικός έρπης ζωστήρας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

IRRs

Στις κλινικές μελέτες ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, IRRs αναφέρθηκαν σε περίπου 10% των ασθενών που είχαν λάβει προκαταρκτική θεραπεία και στους οποίους χορηγήθηκε Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 318) και σε 3% των ασθενών που είχαν λάβει προκαταρκτική θεραπεία και στους οποίους χορηγήθηκε Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 60) (βλ. παράγραφο 4.4). Το ποσοστό των ήπιων έως μέτριων IRRs ήταν

> 50% στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προκαταρκτική θεραπεία. Όλες οι αναφορές IRR ήταν $\leq$ Βαθμού 3. Βαθμού 3 IRRs εμφανίστηκαν στο 1% των ασθενών. Στη μελέτη CA204004, τα πιο συχνά συμπτώματα IRR περιελάμβαναν πυρετό, ρίγη και υπέρταση. Στο πέντε τοις εκατό (5%) των ασθενών απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της χορήγησης του Empliciti για μέσο διάστημα 25 λεπτών λόγω IRR, ενώ η θεραπεία διεκόπη οριστικά στο 1% των ασθενών λόγω IRRs. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν IRR, το 70% (23/33) εμφάνισαν την αντίδραση κατά τη διάρκεια της πρώτης δόσης. Στη μελέτη CA204125, το σύνολο των αναφερόμενων IRRs εμφανίστηκαν κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας και ήταν Βαθμού $\leq$ 2.

Λοιμώξεις

Η επίπτωση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, ήταν υψηλότερη με τη θεραπεία με Empliciti σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα (CA204004), λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 81,4% των ασθενών στο σκέλος του Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 318) και στο 74,4% στο σκέλος λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (N = 317). Λοιμώξεις Βαθμού 3 - 4 παρατηρήθηκαν στο 28% και 24,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, καθώς και λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, αντίστοιχα. Οι θανατηφόρες λοιμώξεις δεν ήταν συχνές και αναφέρθηκαν στο 2,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη και στο 2,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη. Η επίπτωση πνευμονίας ήταν υψηλότερη στο σκέλος του Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με το σκέλος του συνδυασμού λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης, με αναφερόμενο ποσοστό 15,1% έναντι 11,7% και θανατηφόρα έκβαση σε 0,6% έναντι 0%, αντίστοιχα.

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα (CA204125), λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 65% των ασθενών στο σκέλος του Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 60) και στο 65,5% στο σκέλος πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (N = 55). Λοιμώξεις Βαθμού 3-4 παρατηρήθηκαν στο 13,3% και 21,8% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, καθώς και πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, αντίστοιχα. Θανατηφόρες λοιμώξεις (δηλ., λοιμώξεις Βαθμού 5) αναφέρθηκαν στο 5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη και στο 3,6% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη.

SPMs

Η επίπτωση SPM ήταν υψηλότερη με τη θεραπεία με Empliciti σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4). Στην κλινική μελέτη ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα (CA204004), διηθητικές SPM παρατηρήθηκαν στο 6,9% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 318) και στο 4,1% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 317). Είναι γνωστό ότι οι SPMs συσχετίζονται με έκθεση στη λεναλιδομίδα, η οποία παρατάθηκε στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη έναντι της θεραπείας με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη. Το ποσοστό αιματολογικών κακοθειών ήταν το ίδιο μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας (1,6%). Συμπαγείς όγκοι αναφέρθηκαν στο 2,5% και 1,9% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη και λεναλιδομίδα με δεξαμεθαζόνη, αντίστοιχα. Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος αναφέρθηκε στο 3,1% και 1,6% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη και λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, αντίστοιχα.

Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα SPM σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο σκέλος της μελέτης του Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 60) ενώ αναφέρθηκε 1 (1,8%) συμβάν στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο σκέλος της πομαλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη (N = 55) στη μελέτη CA204125.

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (CA204004), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αναφέρθηκε στο 7,2% των ασθενών που έλαβαν το Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη (N = 318) και στο 3,8% των ασθενών που έλαβαν λεναλιδομίδα και

δεξαμεθαζόνη (N = 317). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη, περιστατικά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αναφέρθηκαν στο 4,1% των ασθενών που έλαβαν Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (E-Ld) και στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Ld). Τα ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης που παρατηρήθηκαν μεταξύ των σκελών θεραπείας ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία προφύλαξης με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (2,2% σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας), ενώ όσον αφορά τους ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστές της βιταμίνης K, τα ποσοστά ήταν 0% για τους ασθενείς που έλαβαν E-Ld και 6,7% για τους ασθενείς που έλαβαν Ld.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης ανοσογονικότητας στο Empliciti.

Από τους 390 ασθενείς σε τέσσερις κλινικές μελέτες που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του προϊόντος, 72 (18,5%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί ως προς την οφειλόμενη στη θεραπεία παρουσία αντισωμάτων κατά του προϊόντος μέσω δοκιμασίας ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECL). Εξουδετερωτικά αντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 19 από 299 ασθενείς στη μελέτη CA204004. Στην πλειονοπία των ασθενών, η ανοσογονικότητα εμφανίστηκε πρώιμα στη θεραπεία, ήταν παροδική και απέδραμε στους 2 έως 4 μήνες. Δεν υπήρχε σαφής αιτιολογική ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής, της αποτελεσματικότητας ή των προφίλ τοξικότητας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του προϊόντος βάσει των αναλύσεων φαρμακοκινητικής πληθυσμού και έκθεσης-ανταπόκρισης.

Από τους 53 ασθενείς στη μελέτη CA204125 που αντιμετωπίστηκαν με Empliciti και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του προϊόντος, 19 (36%) ασθενείς βρέθηκαν θετικοί, και από αυτούς 1 ασθενής είχε εμμένουσα θετικότητα, ως προς την οφειλόμενη στη θεραπεία παρουσία αντισωμάτων κατά του προϊόντος μέσω δοκιμασίας ECL. Σε αυτούς τους 19 ασθενείς, αντισώματα κατά του προϊόντος εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Empliciti. Τα αντισώματα κατά του προϊόντος υποχώρησαν σε διάστημα 2 έως 3 μηνών στους 18 (95%) από αυτούς τους 19 ασθενείς. Εξουδετερωτικά αντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 2 από 53 ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία αναφέρθηκε για έναν ασθενή με 23,3 mg/kg bw ελοτουζουμάμπης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη. Ο ασθενής δεν εμφάνισε συμπτώματα, δεν χρειάστηκε θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας και μπόρεσε να συνεχίσει τη θεραπεία με ελοτουζουμάμπη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου. Κωδικός ATC: L01FX08.

Μηχανισμός δράσης

Η ελοτουζουμάμπη είναι ένα ανοσοδιεγερτικό, ανθρωποποιημένο, μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που στοχεύει ειδικά την πρωτεΐνη μέλος 7 της οικογένειας του μορίου ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων σηματοδότησης (SLAMF7). Η SLAMF7 εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος ανεξαρτήτως των κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η SLAMF7 εκφράζεται επίσης στα φυσικά φονικά κύτταρα (NK), στα φυσικά κύτταρα του πλάσματος και σε άλλα ανοσοκύτταρα συμπεριλαμβανομένων ορισμένων υποσυνόλων των T κυττάρων, των μονοκυττάρων, των B κυττάρων, των μακροφάγων και των pDC (πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα), αλλά δεν ανιχνεύεται σε φυσιολογικούς συμπαγείς ιστούς ή στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.

Η ελοτουζουμάμπη ενεργοποιεί άμεσα τα φυσικά φονικά κύτταρα τόσο μέσω της οδού SLAMF7 όσο μέσω των υποδοχέων Fc, ενισχύοντας τη δράση κατά του μυελώματος *in vitro*. Η ελοτουζουμάμπη στοχεύει επίσης τη SLAMF7 στα κύτταρα του μυελώματος και μέσω αλληλεπιδράσεων με τους υποδοχείς Fc σε ειδικά ανοσοκύτταρα, προάγει τη θανάτωση των κυττάρων του μυελώματος μέσω μεσολαβούμενης από κύτταρα NK εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (ADCC) και μεσολαβούμενης από μακροφάγα εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης (ADCP). Σε μη κλινικά μοντέλα, η ελοτουζουμάμπη έχει επιδείξει συνεργική δράση όταν χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη ή βορτεζομίμη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (CA204004)

Η CA204004 είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη που διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (E-Ld) σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που είχαν λάβει μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Όλοι οι ασθενείς είχαν τεκμηριωμένη εξέλιξη μετά από την πιο πρόσφατη θεραπεία. Οι ασθενείς με ανθεκτική νόσο στη λεναλιδομίδη αποκλείστηκαν ενώ 6% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη. Οι ασθενείς έπρεπε να αναρρώσουν για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (SCT) και 16 εβδομάδες μετά από αλλογενή SCT. Οι ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση ή πλασματοκυτταρική λευχαιμία αποκλείστηκαν από αυτή τη μελέτη.

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, είτε λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Ld). Η θεραπεία χορηγήθηκε σε κύκλους των 4 εβδομάδων έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ελοτουζουμάμπη 10 mg/kg bw χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε εβδομάδα για τους πρώτους 2 κύκλους και εν συνεχεία κάθε 2 εβδομάδες. Πριν από την έγχυση του Empliciti, χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη ως μία διαιρεμένη δόση: μία από στόματος χορηγούμενη δόση των 28 mg και μία ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση των 8 mg. Στην ομάδα ελέγχου και στις εβδομάδες χωρίς χορήγηση Empliciti, χορηγείτο από στόματος άπαξ εβδομαδιαίως δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg. Η λεναλιδομίδη 25 mg χορηγείτο από στόματος άπαξ ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες κάθε κύκλου. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου διεξαγόταν κάθε 4 εβδομάδες.

Συνολικά 646 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία: 321 έλαβαν Empliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη και 325 λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 66 έτη (εύρος 37 έως 91), το 57% των ασθενών ήταν άνω των 65 ετών, το 60% των ασθενών ήταν άνδρες και ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο κατά 84% από Λευκούς, κατά 10% από Ασιάτες και κατά 4% από μαύρους. Το Στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) ήταν I στο 43%, II στο 32% και III στο 21% των ασθενών. Οι υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές κατηγορίες del17p και t(4;14) ανιχνεύτηκαν στο 32% και 9% των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2. Το 35% των ασθενών είχαν ανθεκτική νόσο (εξέλιξη κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας ή εντός 60 ημερών μετά από αυτή) και το 65% υποτροπιάζουσα νόσο (εξέλιξη μετά από 60 ημέρες από την τελευταία θεραπεία). Στις προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβάνονταν: μεταμόσχευση αρχέγονων

αιμοποιητικών κυττάρων (55%), βορτεζομίπη (70%), μελφαλάνη (65%), θαλιδομίδη (48%) και λεναλιδομίδη (6%).

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αυτής της μελέτης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογούμενη με βάση την αναλογία κινδύνου και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR), προσδιορίστηκαν με βάση αξιολογήσεις που διεξήχθησαν από τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC). Τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και στην Εικόνα 1. Ο διάμεσος αριθμός των κύκλων θεραπείας ήταν 19 για το σκέλος του Empliciti και 14 για το σκέλος σύγκρισης.

Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο και η τελική ανάλυση της OS είχε προγραμματιστεί να πραγματοποιηθεί μετά από τουλάχιστον 427 θανάτους.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Αναλογία Κινδύνου [97,61% CI]	0,68 [0,55, 0,85]	
Τιμή p σύμφωνα με διαστρωματωμένη δοκιμή log-rank ^α	0,0001	
Ποσοστό PFS στο 1-Έτος (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Ποσοστό PFS στα 2-Έτη (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Ποσοστό PFS στα 3-Έτη ^β (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Διάμεση PFS σε μήνες [95% CI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Ανταπόκριση		
Συνολική Ανταπόκριση (ORR) ^γ n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
Τιμή p ^δ	0,0002	
Πλήρης ανταπόκριση (CR + sCR) ^ε n (%)	14 (4,4) ^{στ}	24 (7,4)
Πολύ Καλή Μερική Ανταπόκριση (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Μερική Ανταπόκριση (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Συνδυασμένες Ανταποκρίσεις (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Συνολική επιβίωση^ζ		
Αναλογία Κινδύνου [95,4% CI]	0,82 [0,68, 1,00]	
Τιμή p σύμφωνα με διαστρωματωμένη δοκιμή log-rank	0,0408 ^η	
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI])	48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]

^α Η τιμή p βασίζεται στον έλεγχο log-rank με διαστρωμάτωση σύμφωνα με τις μικροσφαιρίνες B2 (<3,5 mg/l έναντι ≥ 3,5 mg/l), τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (1 έναντι 2 ή 3) και την προηγούμενη ανοσορρυθμιστική θεραπεία (καμία έναντι προηγούμενης θεραπείας μόνο με θαλιδομίδη έναντι άλλης θεραπείας).

^β Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ανάλυση για το ποσοστό PFS στα 3 έτη με βάση την ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 33 μηνών.

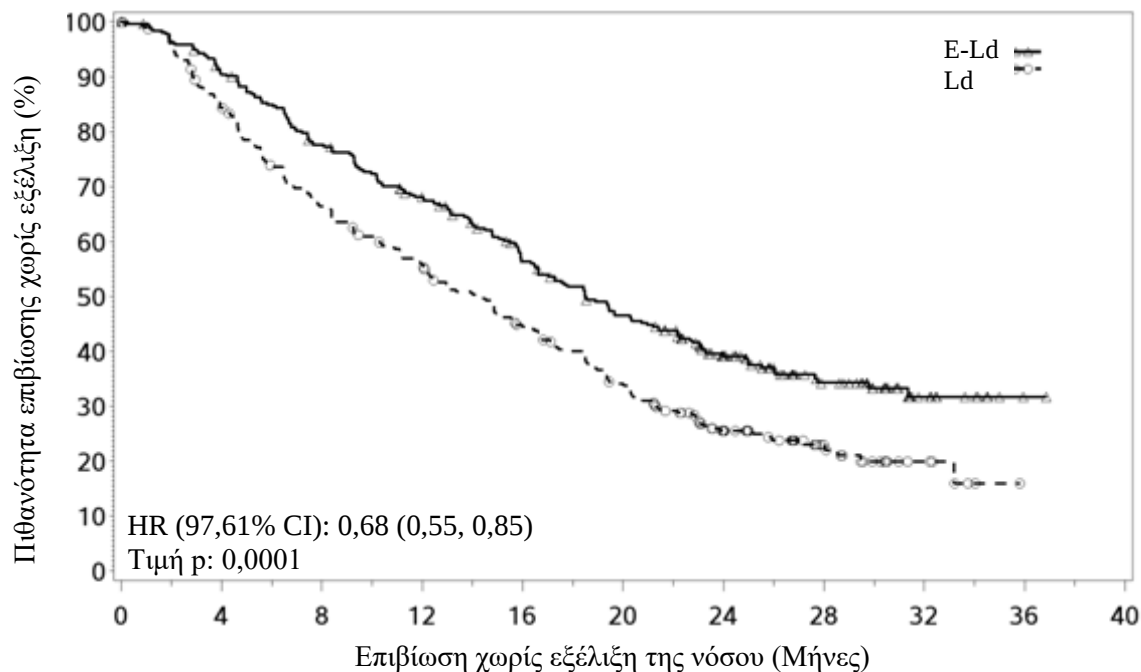
^γ Κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμόσχευσης Αίματος και Μυελού (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation).

^δ Η τιμή p βασίζεται στον έλεγχο χ² κατά Cochran-Mantel-Haenszel με διαστρωμάτωση σύμφωνα με τις μικροσφαιρίνες B2 (<3,5 mg/l έναντι ≥ 3,5 mg/l), τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (1 έναντι 2 ή 3) και την προηγούμενη ανοσορρυθμιστική θεραπεία (καμία έναντι προηγούμενης θεραπείας μόνο με θαλιδομίδη έναντι άλλης θεραπείας).

^ε Πλήρης ανταπόκριση (CR) + αυστηρά πλήρης ανταπόκριση (sCR).

- στ Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης στην ομάδα του Empliciti μπορεί να έχουν υποεκτιμηθεί λόγω της παρεμβολής του μονοκλωνικού αντισώματος της ελοτουζουμάμπης στη δοκιμασία ανοσοκαθήλωσης και στη δοκιμασία ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού.
- ζ Διεξήχθη μία προκαθορισμένη τελική ανάλυση για την OS με βάση τουλάχιστον 427 θανάτους με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 70,6 μηνών.
- η Η τελική ανάλυση της OS πέτυχε το καθορισμένο από το πρωτόκολλο όριο στατιστικής σημαντικότητας ($p \leq 0,046$). CI: διάστημα αξιοπιστίας

Εικόνα 1: CA204004 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

Οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν στην PFS ήταν σε συμφωνία μεταξύ των υποσυνόλων ανεξαρτήτως ηλικίας (< 65 έναντι ≥ 65), στρώματος κινδύνου, παρουσίας ή απουσίας κυτταρογενετικών κατηγοριών del17p ή t(4;14), σταδίου ISS, αριθμού προηγούμενων θεραπειών, προηγούμενης έκθεσης σε ανοσορρυθμιστικό παράγοντα, προηγούμενης έκθεσης σε βορτεζομίμη, υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής κατάστασης της νόσου ή νεφρικής λειτουργίας όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: CA204004 Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα στα υποσύνολα

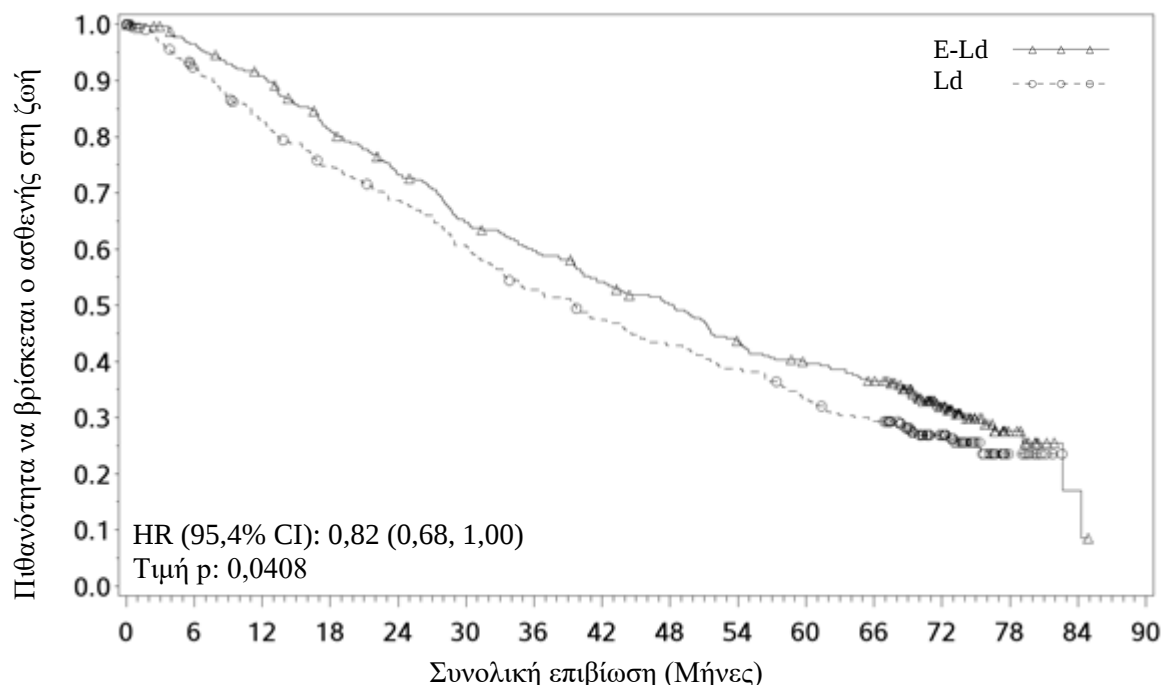
Περιγραφή υποσυνόλου	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Διάμεση PFS (μήνες) [95% CI]	Διάμεση PFS (μήνες) [95% CI]	
Ηλικία			
< 65 ετών	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 ετών	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Παράγοντες κινδύνου			
Υψηλός κίνδυνος	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Συνήθης κίνδυνος	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Κυτταρογενετική κατηγορία			
Παρουσία del17p	19,6 [15,8, MA]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
Απουσία del17p	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
Παρουσία t(4;14)	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
Απουσία t(4;14)	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]
Στάδιο ISS			
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]
Προηγούμενες θεραπείες			
Προηγούμενες γραμμές θεραπείας = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Προηγούμενες γραμμές θεραπείας = 2 ή 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Προηγούμενη έκθεση σε θαλιδομίδη	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ανοσορρυθμιστική θεραπεία	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Προηγούμενη έκθεση σε βορτεζομίμη	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε βορτεζομίμη	21,4 [16,6, MA]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Ανταπόκριση στη θεραπεία			
Ασθενείς με υποτροπή	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Ασθενείς με ανθεκτική νόσο	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Νεφρική λειτουργία			
Αρχική CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Αρχική CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης στο 1, στα 2, στα 3, στα 4 και στα 5 έτη για τη θεραπεία με Eprliciti σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ήταν 91%, 73%, 60%, 50% και 40% αντίστοιχα, σε σύγκριση με 83%, 69%, 53%, 43% και 33% αντίστοιχα για τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Βλ. Εικόνα 2).

Η προγραμματισμένη τελική ανάλυση της OS πραγματοποιήθηκε μετά από 212 θανάτους στο σκέλος E-Ld και 225 θανάτους στο σκέλος Ld. Η ελάχιστη παρακολούθηση ήταν 70,6 μήνες. Στατιστικά

σημαντικό πλεονέκτημα στην OS παρατηρήθηκε στους ασθενείς στο σκέλος E-Ld σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος Ld. Η διάμεση OS στο σκέλος E-Ld ήταν 48,30 μήνες σε σύγκριση με 39,62 μήνες στο σκέλος Ldarm. Οι ασθενείς στο σκέλος E-Ld είχαν 18% μείωση του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος Ld (HR = 0,82, 95,4% CI: 0,68, 1,00; τιμή $p = 0,0408$). Βλ. Πίνακα 8 και Εικόνα 2.

Εικόνα 2: CA204004 Συνολική επιβίωση



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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 σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (CA204125)

Η CA204125 είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη που διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Empliciti σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (E-Pd) σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της τελευταίας θεραπείας ή εντός 60 ημερών από αυτή. Οι ασθενείς είχαν ανθεκτική νόσο εάν είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 60 ημερών από τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και έναν PI και κατά τη διάρκεια ή εντός 60 ημερών από την τελευταία τους θεραπεία, ή υποτροπιάζουσα και ανθεκτική νόσο εάν είχαν επιτύχει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και έναν PI, αλλά εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου εντός 6 μηνών και είχαν αναπτύξει προϋούσα νόσο κατά τη διάρκεια ή εντός 60 ημερών μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας τους. Οι ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες με E-Pd.

Συνολικά 117 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία: 60 έλαβαν ελοτουζουμάμπη σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (E-Pd) και 57 πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd). Η θεραπεία χορηγήθηκε σε κύκλους των 4 εβδομάδων (κύκλος 28 ημερών) έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ελοτουζουμάμπη στη δόση των 10 mg/kg bw χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε εβδομάδα για τους πρώτους 2 κύκλους και εν συνεχεία στη δόση των 20 mg/kg bw κάθε 4 εβδομάδες.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε την ημέρα 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου. Τις εβδομάδες με έγχυση του Empliciti, η δεξαμεθαζόνη χορηγείτο πριν από το Empliciti ως διαιρεμένη δόση: οι συμμετέχοντες ηλικίας ≤ 75 ετών έλαβαν από στόματος χορηγούμενη δόση των 28 mg και ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση των 8 mg και οι συμμετέχοντες ηλικίας > 75 ετών από στόματος χορηγούμενη δόση των 8 mg

και ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση των 8 mg. Τις εβδομάδες χωρίς έγχυση του Empliciti και στην ομάδα ελέγχου, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε σε συμμετέχοντες ηλικίας ≤ 75 ετών ως από στόματος δόση των 40 mg και σε συμμετέχοντες ηλικίας > 75 ετών ως από στόματος δόση των 20 mg. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου διεξαγόταν κάθε 4 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος 36 έως 81), το 62% των ασθενών ήταν άνω των 65 ετών, το 57% των ασθενών ήταν άνδρες και ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο κατά 77% από λευκούς, κατά 21% από Ασιάτες και κατά 1% από μαύρους. Το Στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) ήταν I στο 50%, II στο 38% και III στο 12% των ασθενών. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες del(17p), t(4;14) και t(14;16) όπως προσδιορίστηκαν μέσω FISH ανιχνεύθηκαν στο 5%, 11% και 7% των ασθενών, αντίστοιχα. Έντεκα (9,4%) ασθενείς είχαν μυέλωμα υψηλού κινδύνου. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3. Το 87% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, το 80% ανθεκτικοί σε PI και το 70% ήταν ανθεκτικοί τόσο στη λεναλιδομίδη όσο και σε PI. Στις προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβάνονταν: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (55%), βορτεζομίμη (100%), λεναλιδομίδη (99%), κυκλοφωσφαμίδη (66%), μελφαλάνη (63%), καρφιλιζομίμη (21%), ixazomib (6%) και daratumumab (3%).

Ο διάμεσος αριθμός των κύκλων θεραπείας ήταν 9 για το σκέλος E-Pd και 5 για το σκέλος Pd. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS βάσει των τροποποιημένων κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG). Η διάμεση PFS σύμφωνα με τον πληθυσμό ITT ήταν 10,25 μήνες (95% CI: 5,59, μη-εκτιμήσιμο (NE)) στο σκέλος E-Pd και 4,67 μήνες (95% CI: 2,83, 7,16) στο σκέλος Pd. Η PFS και το ORR αξιολογήθηκαν επίσης από την IRC.

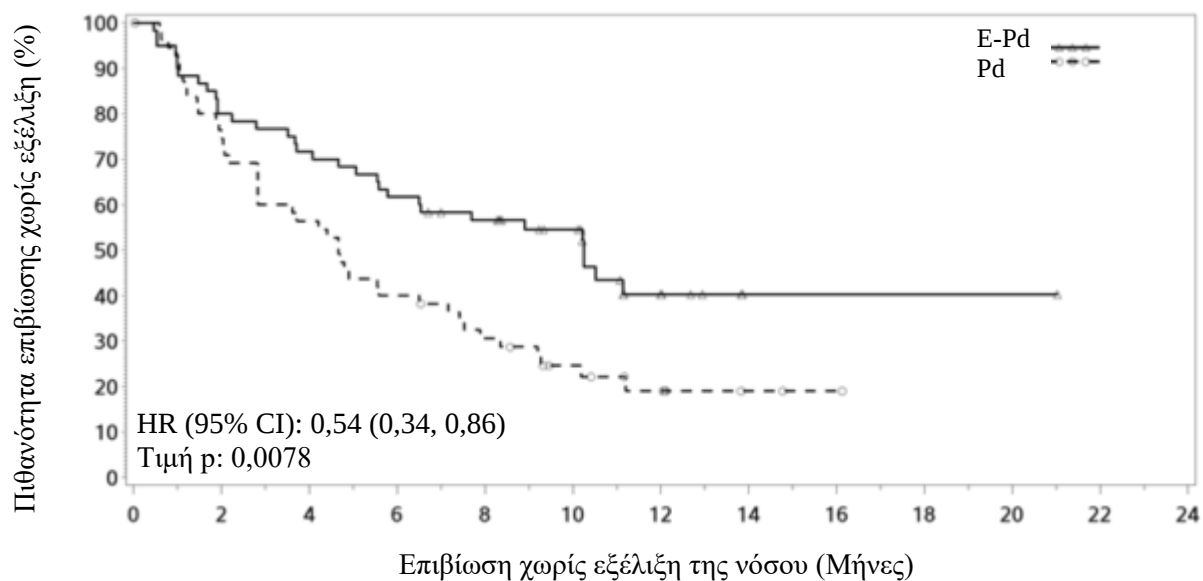
Τα αποτελέσματα της PFS σύμφωνα με τον ερευνητή και την IRC συνοψίζονται στον Πίνακα 10 (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης έως 9,1 μήνες). Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή παρέχεται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 10: CA204125 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και συνολική ανταπόκριση

	Αξιολόγηση από τον ερευνητή		Αξιολόγηση από την IRC ^{στ}	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Αναλογία Κινδύνου [95% CI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
Τιμή p σύμφωνα με διαστρωματωμένη δοκιμή log-rank ^α	0,0078		0,0043	
Διάμεση PFS σε μήνες [95% CI]	10,25 [5,59, MA]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, MA]	4,70 [2,83, 7,62]
Ανταπόκριση				
Συνολική Ανταπόκριση (ORR) ^β 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]
Τιμή p ^γ	0,0029		0,0002	
Πλήρης ανταπόκριση (CR + sCR) ^δ n (%)	5 (8,3) ^ε	1 (1,8)	0 (0,0) ^ε	0 (0,0)
Πολύ Καλή Μερική Ανταπόκριση (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Μερική Ανταπόκριση (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Συνδυασμένες Ανταποκρίσεις (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

- ^α Η τιμή p βασίζεται στον έλεγχο log-rank με διαστρωμάτωση σύμφωνα με το στάδιο της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη (Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης I-II έναντι III) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2-3 έναντι ≥ 4) κατά την τυχαιοποίηση.
- ^β τροποποιημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).
- ^γ Η τιμή p βασίζεται στον έλεγχο χ^2 κατά Cochran-Mantel-Haenszel με διαστρωμάτωση σύμφωνα με το στάδιο της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη (Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης I-II έναντι III) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2-3 έναντι ≥ 4) κατά την τυχαιοποίηση.
- ^δ Πλήρης ανταπόκριση (CR) + αυστηρά πλήρης ανταπόκριση (sCR).
- ^ε Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης στην ομάδα του Emapicitin μπορεί να έχουν υποεκτιμηθεί λόγω της παρεμβολής του μονοκλωνικού αντισώματος της ελοτουζουμάμπης στη δοκιμασία ανοσοκαθήλωσης και στη δοκιμασία ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού.
- ^{στ} Η αξιολόγηση της IRC πραγματοποιήθηκε post-hoc. NE: μη-εκτιμήσιμο

Εικόνα 3: CA204125 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τον ερευνητή



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

Η αξιολόγηση της PFS από τον ερευνητή στον πληθυσμό ITT πραγματοποιήθηκε σε αρκετές υποομάδες συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας (< 65 έναντι ≥ 65), της φυλής, του σταδίου ISS, των προηγούμενων θεραπειών, της μεταμόσχευσης, της κατηγορίας κινδύνου, της κατάστασης κατά ECOG, της κθάαρσης κρεατινίνης και των κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Ανεξάρτητα από την ομάδα που αξιολογήθηκε, η PFS ήταν σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με εκείνη που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό ITT για τις ομάδες θεραπείας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με προσοχή, καθώς η αξιολόγηση της σταθερότητας της επίδρασης εντός των διαφορετικών υποομάδων παρεμποδίστηκε από τον πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις διαφορετικές υποομάδες.

Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης. Πραγματοποιήθηκε προγραμματισμένη τελική ανάλυση της OS μετά από επέλευση τουλάχιστον 78 θανάτων. Η ελάχιστη παρακολούθηση ήταν 45,0 μήνες. Στα αποτελέσματα της OS κατά την τελική ανάλυση επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα. Σημαντικά μεγαλύτερη OS παρατηρήθηκε στους ασθενείς στο σκέλος E-Pd σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος Pd (HR = 0,59, 95% CI: 0,37, 0,93, τιμή p 0,0217), αντιπροσωπεύοντας 41% μείωση του κινδύνου θανάτου. Τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 και στην Εικόνα 4.

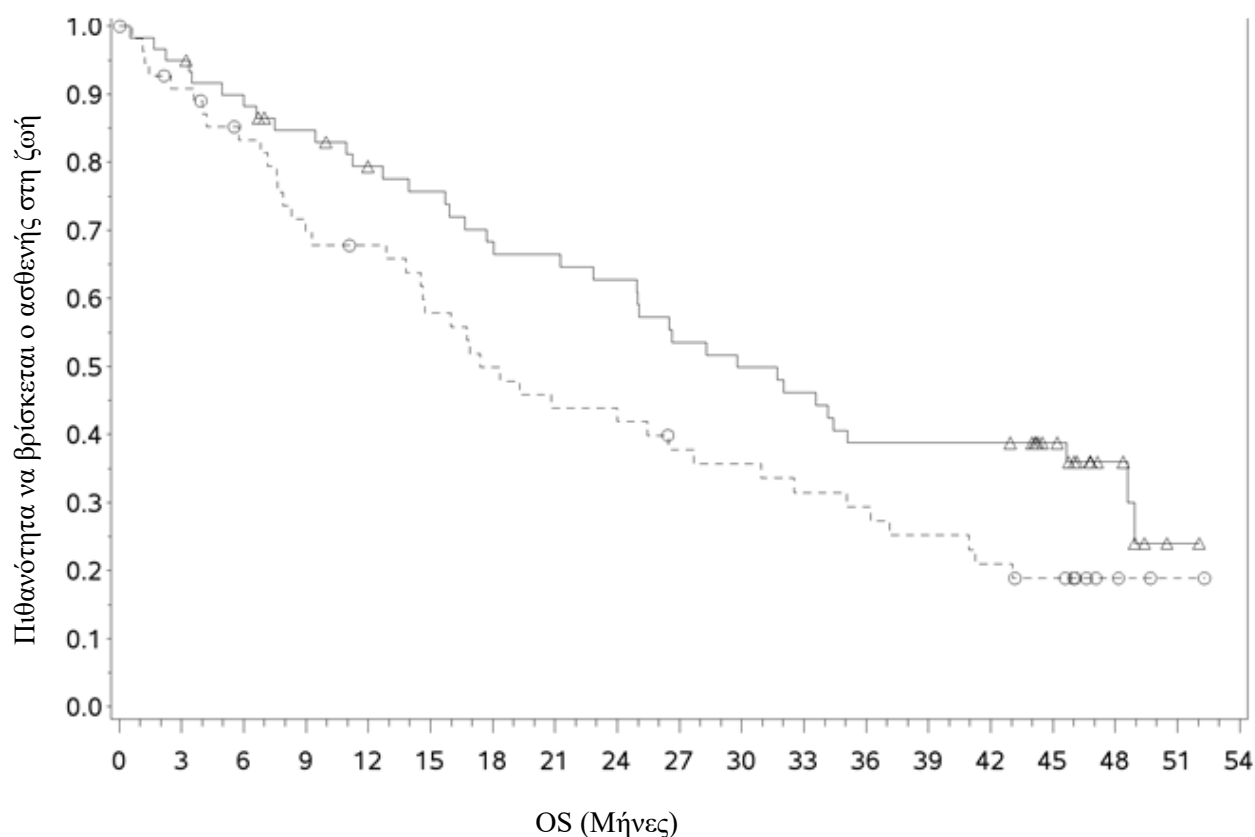
Πίνακας 11: CA204125 Αποτελέσματα αναφορικά με τη συνολική επιβίωση για τη μελέτη

	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Συνολική επιβίωση (OS)**		
Αναλογία Κινδύνου [95% CI]	0,59 [0,37, 0,93]	
Τιμή p σύμφωνα με διαστρωματωμένη δοκιμή log-rank*	0,0217***	
Διάμεση OS σε μήνες [95% CI]	29,80 [22,87, 45,67]	17,41 [13,83, 27,70]

* Η τιμή p βασίζεται στον έλεγχο log-rank με διαστρωμάτωση σύμφωνα με το στάδιο της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη (Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης I-II έναντι III) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2-3 έναντι ≥ 4) κατά την τυχαιοποίηση.

** Διεξήχθη μία προκαθορισμένη τελική ανάλυση για την OS με βάση τουλάχιστον 78 θανάτους (ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης διάρκειας 45,0 μηνών).

*** Η τελική ανάλυση υπερέβη το προκαθορισμένο όριο α για τη στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0,20$), καθώς και το αυστηρό επίπεδο 0,05.

Εικόνα 4: CA204125 Συνολική επιβίωση

Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο																			
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 (συμβάντα: 37/60), διάμεση και 95% CI: 29,80 (22,87, 45,67)

---○--- Pd (συμβάντα: 41/57), διάμεση και 95% CI: 17,41 (13,83, 27,70)

E-Pd έναντι Pd - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,59 (0,37, 0,93)

80% CI: 0,59 (0,44, 0,79), τιμή p: 0,0217

Προσαρμοσμένο επίπεδο $\alpha = 0,2$.

Τα σύμβολα αντιπροσωπεύουν λογοκριμένες παρατηρήσεις.

Διαστρωμάτωση σύμφωνα με το στάδιο της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη (Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης I-II έναντι III) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2-3 έναντι ≥ 4) κατά την τυχαιοποίηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) της ελοτουζουμάμπης μελετήθηκε σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Η ελοτουζουμάμπη παρουσιάζει μη γραμμική φαρμακοκινητική με μειούμενη κάθαρση με αύξηση της δόσης από 0,5-20 mg/kg bw.

Απορρόφηση

Η ελοτουζουμάμπη χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού και ως εκ τούτου, καθίσταται άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμη.

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής της ελοτουζουμάμπης στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη ή πομαλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σταθερή φάση είναι 5,7 L (συντελεστής μεταβλητότητας (CV): 23%) και 5,6 L (CV: 21%), αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της ελοτουζουμάμπης δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι η ελοτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό IgG αντίσωμα, αναμένεται η διάσπασή της σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση συνολική κάθαρση της ελοτουζουμάμπης στα 10 mg/kg bw (σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη) σε σταθερή φάση είναι 0,194 L/ημέρα (CV: 62,9%). Μετά την οριστική διακοπή του συνδυασμού της ελοτουζουμάμπης με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, οι συγκεντρώσεις της ελοτουζουμάμπης μειώνονται περίπου στο 3% (έκπλυση περίπου 97% όπως εκτιμάται με βάση χρόνο 5 ημιζώνων) της προβλεπόμενης για τον πληθυσμό μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθεροποιημένη κατάσταση στους 3 μήνες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 440 ασθενείς, η κάθαρση της ελοτουζουμάμπης αυξήθηκε με την αύξηση του bw, υποστηρίζοντας τον υπολογισμό της δόσης με βάση το σωματικό βάρος. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υπέδειξε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της ελοτουζουμάμπης: ηλικία, φύλο, φυλή, γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) αναφοράς, λευκωματίνη, νεφρική δυσλειτουργία, ήπια ηπατική δυσλειτουργία και συγχορήγηση με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη ή πομαλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη. Η μεσολαβούμενη από τον στόχο κάθαρση της ελοτουζουμάμπης αυξήθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις πρωτεΐνης M στον ορό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία ανοικτή μελέτη (CA204007) αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της ελοτουζουμάμπης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινόμηση με χρήση των τιμών της CrCl). Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ελοτουζουμάμπης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 90 ml/min, N = 8), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία για την οποία απαιτείται διύλιση (CrCl < 30 ml/min, N = 9), ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται διύλιση (CrCl < 30 ml/min, N = 9). Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη

φαρμακοκινητική της ελοτουζουμάμπης μεταξύ των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (με και χωρίς διύλιση) και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Empliciti είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που μεταβολίζεται κυρίως μέσω καταβολισμού. Ως εκ τούτου, η κάθαρση του Empliciti δεν είναι πιθανό να μεταβληθεί από την ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του Empliciti αξιολογήθηκε με ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ($TB \leq ULN$ και $AST > ULN$ ή $TB < 1$ έως $1,5 \times ULN$ και οποιαδήποτε τιμή AST , $N = 33$). Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του Empliciti μεταξύ των ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ελοτουζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ($TB > 1,5$ έως $3 \times ULN$ και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ($TB > 3 \times ULN$ και οποιαδήποτε τιμή AST) (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ελοτουζουμάμπη αναγνωρίζει μόνο την ανθρώπινη πρωτεΐνη SLAMF7. Επειδή η ελοτουζουμάμπη δεν αναγνωρίζει μη ανθρώπινες μορφές της πρωτεΐνης SLAMF7, τα δεδομένα ασφαλείας *in vivo* από μελέτες σε ζώα δεν είναι συναφή. Επίσης, δεν διατίθενται δεδομένα καρκινογένεσης για την ελοτουζουμάμπη σε ζώα, ούτε έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας και εμβρυοτοξικότητας. Τα μη κλινικά στοιχεία για την ασφάλεια περιλαμβάνουν περιορισμένες *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα/ανθρώπινο ιστό, στις οποίες δεν εντοπίστηκαν ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Πολυσορβικό 80 (E433)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
4 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να μεταφέρεται αμέσως από το φιαλίδιο στο σάκο έγχυσης.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος και αραιωθέντος διαλύματος κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ και προστατευμένο από το φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν από τη χορήγηση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, προστατευόμενο από το φως. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται για μέγιστο διάστημα 8 ωρών από το σύνολο των 24 ωρών σε θερμοκρασία $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ σε φωτισμό δωματίου. Αυτή η περίοδος 8 ωρών πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη διάρκεια χορήγησης του προϊόντος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 20 ml από γυαλί Τύπου I, με ένα γκρίζο πώμα από βουτυλικό καουτσούκ, σφραγισμένα με κυάθιο αλουμινίου και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης από πολυπροπυλένιο, τα οποία περιέχουν είτε 300 mg είτε 400 mg ελοτουζουμάμπης. Το χρώμα του αποσπώμενου καλύμματος σφράγισης είναι εκρού για τη μορφή των 300 mg και μπλε για τη μορφή των 400 mg. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Υπολογισμός της δόσης

Υπολογίστε τη δόση (mg) και προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται για τη δόση (10 mg/kg ή 20 mg/kg) με βάση το bw. Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια Empliciti για τη χορήγηση της συνολικής δόσης του ασθενούς.

- Η συνολική δόση ελοτουζουμάμπης σε mg ισούται με το bw του ασθενούς σε kg επί τη δόση της ελοτουζουμάμπης (10 ή 20 mg/kg, βλ. παράγραφο 4.2).

Ανασύσταση των φιαλιδίων

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Empliciti γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες χρησιμοποιώντας μία σύριγγα επαρκούς μεγέθους και μία βελόνα μεγέθους 18 gauge ή μικρότερη όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 12. Κατά τη χορήγηση του ενέσιμου υδάτος μπορεί να αισθανθείτε μικρή αντίστροφη πίεση, η οποία θεωρείται φυσιολογική.

Πίνακας 12: Οδηγίες ανασύστασης

Περιεκτικότητα	Ποσότητα ενέσιμου υδάτος που απαιτείται για την ανασύσταση	Τελικός όγκος ανασυσταθέντος Empliciti στο φιαλίδιο (συμπεριλαμβανομένου του όγκου που μετατοπίστηκε από τη στερεά ουσία)	Συγκέντρωση μετά την ανασύσταση
Φιαλίδιο 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Φιαλίδιο 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Κρατήστε το φιαλίδιο όρθιο και ανακινήστε κυκλικά το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο για να διαλύσετε τη λυοφιλοποιημένη ουσία. Στη συνέχεια, αναστρέψτε το φιαλίδιο μερικές φορές, ώστε να διαλυθεί τυχόν κόνις που ενδέχεται να υπάρχει στο πάνω μέρος του φιαλιδίου ή στο πώμα. Αποφύγετε την έντονη ανάδευση, ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Η λυοφιλοποιημένη κόνις θα πρέπει να διαλυθεί σε λιγότερο από 10 λεπτά.

Αφότου διαλυθεί πλήρως η εναπομείνουσα στερεά ουσία, αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα να σταθεί για 5 έως 10 λεπτά. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, και διαυγές έως εξαιρετικά οπαλίζον. Το Empliciti θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμός.

Προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ώστε να ληφθεί τελικό εύρος συγκέντρωσης έγχυσης μεταξύ 1 mg/ml και 6 mg/ml. Ο όγκος του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή του ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να μην υπερβαίνουν τα 5 ml/kg bw σε οποιαδήποτε δεδομένη δόση του Empliciti.

Υπολογίστε τον όγκο (ml) του διαλύτη (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%) που απαιτείται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση για τον ασθενή.

Αφαιρέστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο, έως το μέγιστο των 16 ml από το φιαλίδιο των 400 mg και των 12 ml από το φιαλίδιο των 300 mg. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία μικρή περίσσεια ώστε να διασφαλιστεί επαρκής όγκος προς αφαίρεση.

Μεταφέρετε τους όγκους που αφαιρέθηκαν από όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια σύμφωνα με την υπολογισμένη δόση για τον συγκεκριμένο ασθενή σε έναν σάκο έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη που περιέχει τον υπολογισμένο όγκο διαλύτη. Αναμείξτε απαλά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Το Empliciti προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε το τυχόν μη χρησιμοποιημένο απομένον περιεχόμενο στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

Ολόκληρη η έγχυση του Empliciti θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω σετ έγχυσης και στείρου, μη πυρετογόνου φίλτρου χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης (με μέγεθος πόρων 0,2 - 1,2 μm) χρησιμοποιώντας αυτόματη αντλία έγχυσης.

Η έγχυση του Empliciti είναι συμβατή με:

- Περιέκτες PVC και πολυολεφίνης
- Σετ έγχυσης από PVC
- Φίλτρα γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα και νάιλον με μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm .

Η χορήγηση του Empliciti θα πρέπει να ξεκινά με ρυθμό έγχυσης 0,5 ml/min για τη δόση των 10 mg/kg bw και 3 ml/min για τη δόση των 20 mg/kg bw. Αν η έγχυση είναι καλά ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά όπως περιγράφεται στους Πίνακες 3 και 4 (βλ. παράγραφο 4.2 Τρόπος χορήγησης). Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml/min.

Το διάλυμα έγχυσης Empliciti πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν από τη χορήγηση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, προστατευόμενο από το φως. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται για μέγιστο διάστημα 8 ωρών από το σύνολο των 24 ωρών σε θερμοκρασία 20°C – 25°C σε φωτισμό δωματίου. Αυτή η περίοδος 8 ωρών πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη διάρκεια χορήγησης του προϊόντος.

Απόρριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επαναχορήγηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1088/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Μαΐου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Δεκεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Ηνωμένες Πολιτείες

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Empliciti 300 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ελοτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ελοτουζουμάμπης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ελοτουζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό νάτριο και πολυσορβικό 80 (E433). Βλ.
φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1088/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Empliciti 300 mg κόνις για πυκνό διάλυμα
ελοτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg ελοτουζουμάμπης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ελοτουζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό νάτριο και πολυσορβικό 80 (E433). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

300 mg κόνις για πυκνό διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
IV χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1088/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Empliciti 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ελοτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg ελοτουζουμάμπης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ελοτουζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό νάτριο και πολυσορβικό 80 (E433). Βλ.
φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1088/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Empliciti 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα
ελοτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg ελοτουζουμάμπης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ελοτουζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό νάτριο και πολυσορβικό 80 (E433). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
IV χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1088/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Empliciti 300 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Empliciti 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

ελοτουζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Empliciti και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Empliciti
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Empliciti
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Empliciti
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Empliciti και ποια είναι η χρήση του

Το Empliciti περιέχει τη δραστική ουσία ελοτουζουμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένα είδος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε μία συγκεκριμένη ουσία στόχο στον οργανισμό. Η ελοτουζουμάμπη συνδέεται σε μία πρωτεΐνη στόχο που ονομάζεται SLAMF7. Η SLAMF7 ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος και σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (φυσικά φονικά κύτταρα). Όταν η ελοτουζουμάμπη συνδεθεί με τη SLAMF7 στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος ή στα φυσικά φονικά κύτταρα, διεγείρει το ανοσοποιητικό σας σύστημα ώστε να επιτεθεί και να καταστρέψει τα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

Το Empliciti χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος (καρκίνος του μυελού των οστών) σε ενήλικες. Το Empliciti θα σας χορηγηθεί μαζί με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή μαζί με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι καρκίνος ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται πλασματοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά διαιρούνται ανεξέλεγκτα και συγκεντρώνονται στο μυελό των οστών. Αυτό οδηγεί σε βλάβη των οστών και των νεφρών.

Το Empliciti χρησιμοποιείται εάν ο καρκίνος σας δεν έχει ανταποκριθεί ή έχει επανεμφανιστεί μετά από συγκεκριμένες θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Empliciti

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Empliciti

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ελοτουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 «Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση που αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης της πρώτης δόσης ή μετά από αυτή. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από αυτή θα παρακολουθείστε για σημεία τέτοιων αντιδράσεων.

Ανάλογα με τη σοβαρότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον θεραπεία για την πρόληψη επιπλοκών και τη μείωση των συμπτωμάτων, ή ενδέχεται να διακοπεί προσωρινά η έγχυση του Empliciti. Με την υποχώρηση ή τη βελτίωση των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί με πιο αργό ρυθμό και να επιταχυνθεί σταδιακά αν τα συμπτώματα δεν επανεμφανιστούν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μη συνεχίσει τη θεραπεία με Empliciti εάν εμφανίσετε έντονη αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση.

Πριν από κάθε έγχυση Empliciti, θα σας χορηγηθούν φάρμακα για τη μείωση της αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 3 «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Empliciti, Φάρμακα που χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση»).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Empliciti, πρέπει επίσης να διαβάσετε τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις στο φύλλο οδηγιών χρήσης όλων των φαρμάκων που πρόκειται να ληφθούν σε συνδυασμό με το Empliciti για πληροφορίες αναφορικά με αυτά τα φάρμακα. Όταν χρησιμοποιείται η λεναλιδομίδη, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στις απαιτήσεις σχετικά με τις δοκιμασίες και την πρόληψη της κύησης (βλ. «Κύηση και θηλασμός» σε αυτή την παράγραφο).

Παιδιά και έφηβοι

Το Empliciti δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Empliciti

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Για τις γυναίκες που λαμβάνουν Empliciti

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Empliciti εάν είστε έγκυος, εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του Empliciti σε έγκυες γυναίκες ή η ενδεχόμενη επιβλαβής επίδρασή του σε ένα αγέννητο βρέφος δεν είναι γνωστές.

- Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας σας με Empliciti και για 120 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας, αν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να μείνετε έγκυος.
- Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Empliciti, ενημερώστε το γιατρό σας.

Όταν το Empliciti χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη ή πομαλιδομίδη, πρέπει να ακολουθείτε το πρόγραμμα πρόληψης κύησης για τη λεναλιδομίδη ή την πομαλιδομίδη, αντίστοιχα (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για τη λεναλιδομίδη ή την πομαλιδομίδη). **Η λεναλιδομίδη και η πομαλιδομίδη αναμένονται να είναι επιβλαβείς για ένα αγέννητο βρέφος.**

Δεν είναι γνωστό εάν η ελοτουζουμάμπη περνά στο μητρικό γάλα ή εάν υπάρχει οποιοσδήποτε κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Η ελοτουζουμάμπη θα χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη ή πομαλιδομίδη και ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται λόγω της χρήσης της λεναλιδομίδης ή της πομαλιδομίδης.

Για τους άνδρες που λαμβάνουν Empliciti

Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό ενόσω παίρνετε Empliciti και για 180 ημέρες αφότου σταματήσετε τη θεραπεία για να διασφαλιστεί ότι η σύντροφός σας δεν θα μείνει έγκυος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Empliciti δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, εάν εμφανίσετε αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρετός, ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»), μην οδηγείτε αυτοκίνητο ή δίκυκλο και μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα έως ότου σταματήσει η αντίδραση.

Το Empliciti περιέχει νάτριο

Ενημερώστε το γιατρό σας αν βρίσκεστε σε δίαιτα πτωχή σε νάτριο (πτωχή σε αλάτι) πριν σας χορηγηθεί το Empliciti. Αυτό το φάρμακο περιέχει 3,92 mg νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά φιαλίδιο των 300 mg ή 5.23 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 400 mg. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,2% ή 0,3% αντίστοιχα, της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Empliciti

Πόσο Empliciti χορηγείται

Η ποσότητα του Empliciti που θα σας χορηγηθεί θα υπολογιστεί με βάση το σωματικό σας βάρος.

Πως χορηγείται το Empliciti

Θα λάβετε το Empliciti υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου επαγγελματία υγείας. Θα χορηγείται σε φλέβα (ενδοφλεβίως) ως ενστάλαξη (έγχυση) σε διάστημα αρκετών ωρών.

Το Empliciti λαμβάνεται σε κύκλους θεραπείας των 28 ημερών (4 εβδομάδες) σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Κατά τη χορήγηση σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, το Empliciti χορηγείται ως εξής:

- Στους κύκλους 1 και 2, μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 15 και 22.
- Στον κύκλο 3 και μετέπειτα, μία φορά κάθε 2 εβδομάδες τις ημέρες 1 και 15.

Κατά τη χορήγηση σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, το Empliciti χορηγείται ως εξής:

- Στους κύκλους 1 και 2, μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 15 και 22.
- Στον κύκλο 3 και μετέπειτα, μία φορά κάθε 4 εβδομάδες την ημέρα 1.

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί Empliciti για όσο διάστημα η νόσος βελτιώνεται ή παραμένει σταθερή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ανεκτές.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση

Πρέπει να λάβετε τα ακόλουθα φάρμακα πριν από κάθε έγχυση Empliciti για να βοηθήσουν στη μείωση των ενδεχόμενων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση:

- φάρμακο για τη μείωση της αλλεργικής αντίδρασης (ένα αντι-ισταμινικό)
- φάρμακο για τη μείωση της φλεγμονής (δεξαμεθαζόνη)
- φάρμακο για τη μείωση του άλγους και του πυρετού (παρακεταμόλη)

Αν παραλείψετε μία δόση του Empliciti

Το Empliciti χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για το πολλαπλό μυέλωμα. Εάν οποιοδήποτε φάρμακο της θεραπείας καθυστερήσει, διακοπεί προσωρινά ή διακοπεί οριστικά, ο γιατρός σας θα αποφασίσει τον τρόπο με τον οποίο θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Empliciti από την κανονική

Καθώς το Empliciti θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία υγείας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Στην απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας, ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Empliciti

Η διακοπή της θεραπείας με Empliciti μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην διακόψετε τη θεραπεία εκτός αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με την ελοτουζουμάμπη:

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Το Empliciti έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν δεν αισθάνεστε καλά κατά τη διάρκεια της έγχυσης.** Ακολουθεί ένας κατάλογος με τα τυπικά συμπτώματα που σχετίζονται με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση:

- Πυρετός
- Ρίγη
- Υψηλή αρτηριακή πίεση

Μπορεί επίσης να εμφανιστούν και άλλα συμπτώματα. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να επιβραδύνει την έγχυση του Empliciti ή να τη διακόψει για την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Πυρετός
- Ερεθισμένος φάρυγγας
- Πνευμονία
- Μειωμένο σωματικό βάρος
- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- Βήχας
- Κοινό κρυολόγημα
- Κεφαλαλγία
- Διάρροια
- Αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- Θωρακικό άλγος
- Θρόμβοι αίματος στις φλέβες (θρόμβωση)
- Επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες (έρπης ζωστήρας)
- Νυκτερινοί ιδρώτες
- Μεταβολή διάθεσης
- Μειωμένη ευαισθησία, ιδίως στο δέρμα
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- Πόνος στην περιοχή του στόματος/του φάρυγγα/πονόλαιμος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

- Αιφνίδια, απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω. Μην προσπαθήσετε να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε

επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Empliciti

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να μεταφέρεται αμέσως από το φιαλίδιο στο σάκο έγχυσης.

Μετά την αραίωση, η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών από την προετοιμασία. Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν το διάλυμα προς έγχυση δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C - 8°C) για έως και 24 ώρες.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Empliciti

- Η δραστική ουσία είναι η ελοτουζουμάμπη.
Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει είτε 300 mg είτε 400 mg ελοτουζουμάμπης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg ελοτουζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι σακχαρόζη, κιτρικό νάτριο (βλ. παράγραφο 2 «Το Empliciti περιέχει νάτριο»), μονοϋδρικό κιτρικό νάτριο και πολυσορβικό 80 (E433).

Εμφάνιση του Empliciti και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η κόνις Empliciti για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα) είναι λευκή έως υπόλευκη συμπαγής ή θρυμματισμένη ουσία, η οποία παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο.

Το Empliciti διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Portugal

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση του Empliciti**Υπολογισμός της δόσης**

Υπολογίστε τη δόση (mg) και προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται για τη δόση (10 mg/kg ή 20 mg/kg) με βάση το σωματικό βάρος (bw). Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια Empliciti για τη χορήγηση της συνολικής δόσης του ασθενούς.

- Η συνολική δόση ελοτουζουμάμπης σε mg ισούται με το bw του ασθενούς επί τη δόση της ελοτουζουμάμπης (10 ή 20 mg/kg).

Ανασύσταση των φιαλιδίων

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Empliciti γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες χρησιμοποιώντας μία σύριγγα επαρκούς μεγέθους και μία βελόνα μεγέθους 18 gauge ή μικρότερη όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Κατά τη χορήγηση του ενέσιμου υδάτος μπορεί να αισθανθείτε μικρή αντίστροφη πίεση, η οποία θεωρείται φυσιολογική.

Πίνακας 1: Οδηγίες ανασύστασης

Περιεκτικότητα	Ποσότητα ενέσιμου υδάτος που απαιτείται για την ανασύσταση	Τελικός όγκος ανασυσταθέντος Empliciti στο φιαλίδιο	Συγκέντρωση μετά την ανασύσταση
Φιαλίδιο 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Φιαλίδιο 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Κρατήστε το φιαλίδιο όρθιο και ανακινήστε κυκλικά το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο για να διαλύσετε τη λυοφιλοποιημένη ουσία. Στη συνέχεια, αναστρέψτε το φιαλίδιο μερικές φορές, ώστε να διαλυθεί τυχόν κόνις που ενδέχεται να υπάρχει στο πάνω μέρος του φιαλιδίου ή στο πόμα. Αποφύγετε την έντονη ανάδευση, ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Η λυοφιλοποιημένη κόνις θα πρέπει να διαλυθεί σε λιγότερο από 10 λεπτά.

Αφότου διαλυθεί πλήρως η εναπομείνασα στερεά ουσία, αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα να σταθεί για 5 έως 10 λεπτά. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, και διαυγές έως εξαιρετικά οπαλίζον. Το Empliciti θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την παρουσία αιωρουμένων σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το διάλυμα αν παρατηρηθούν αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμός.

Προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ώστε να ληφθεί τελικό εύρος συγκέντρωσης έγχυσης μεταξύ 1 mg/ml και 6 mg/ml. Ο όγκος του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή του ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να μην υπερβαίνουν τα 5 ml/kg bw σε οποιαδήποτε δεδομένη δόση του Empliciti.

Υπολογίστε τον όγκο (ml) του διαλύτη (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%) που απαιτείται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση για τον ασθενή.

Αφαιρέστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο, έως το μέγιστο των 16 ml από το φιαλίδιο των 400 mg και των 12 ml από το φιαλίδιο των 300 mg. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μία μικρή περίσσεια ώστε να διασφαλιστεί επαρκής όγκος προς αφαίρεση.

Μεταφέρετε τους όγκους που αφαιρέθηκαν από όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια σύμφωνα με την υπολογισμένη δόση για τον συγκεκριμένο ασθενή σε έναν σάκο έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη που περιέχει τον υπολογισμένο όγκο διαλύτη. Αναμείξτε απαλά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Το Empliciti προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε το τυχόν μη χρησιμοποιημένο απομένον περιεχόμενο στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

Ολόκληρη η έγχυση του Empliciti θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω σετ έγχυσης και στείρου, μη πυρετογόνου φίλτρου χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης (με μέγεθος πόρων 0,2 - 1,2 μm) χρησιμοποιώντας αυτόματη αντλία έγχυσης.

Η έγχυση του Empliciti είναι συμβατή με:

- Περιέκτες PVC και πολυολεφίνης
- Σετ έγχυσης από PVC
- Φίλτρα γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα και νάιλον με μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm.

Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 10 mg/kg bw

Η χορήγηση του Empliciti στη δόση των 10 mg/kg bw θα πρέπει να ξεκινά με ρυθμό έγχυσης 0,5 ml/min. Αν η έγχυση είναι καλά ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml/min.

Πίνακας 2: Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 10 mg/kg bw

Κύκλος 1, Δόση 1		Κύκλος 1, Δόση 2		Κύκλος 1, Δόση 3 και 4 και όλοι οι επόμενοι Κύκλοι
Χρονικό διάστημα	Ρυθμός	Χρονικό διάστημα	Ρυθμός	Ρυθμός
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*	-	-	

* Συνεχίστε με αυτό το ρυθμό έως την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 20 mg/kg bw

Η χορήγηση του Empliciti στη δόση των 20 mg/kg bw θα πρέπει να ξεκινά με ρυθμό έγχυσης 3 ml/min. Αν η έγχυση είναι καλά ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml/min. Στους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε κλιμάκωση σε 5 ml/min στη δόση των 10 mg/kg bw, ο ρυθμός πρέπει να μειωθεί σε 3 ml/min στην πρώτη έγχυση της δόσης των 20 mg/kg bw.

Πίνακας 3: Ρυθμός έγχυσης για το Empliciti 20 mg/kg bw

Δόση 1		Δόση 2 και όλες οι επόμενες δόσεις
Χρονικό διάστημα	Ρυθμός	Ρυθμός
0-30 λεπτά	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 λεπτά	4 ml/min*	

* Συνεχίστε με αυτό το ρυθμό έως την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Το διάλυμα έγχυσης Empliciti πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν από τη χορήγηση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, προστατευόμενο από το φως. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα. Το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται για μέγιστο διάστημα 8 ωρών από το σύνολο των 24 ωρών σε θερμοκρασία 20°C – 25°C σε φωτισμό δωματίου. Αυτή η περίοδος 8 ωρών πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη διάρκεια χορήγησης του προϊόντος.

Απόρριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επαναχορήγηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.