

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Et hætteglas indeholder 300 mg elotuzumab\*.

Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Et hætteglas indeholder 400 mg elotuzumab.

Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

\* Elotuzumab er fremstillet i NS0-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Pulveret er hvidt til råhvidt i en hel eller fragmenteret blok.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Empliciti er i kombination med lenalidomid og dexamethason indiceret til behandling af myelomatose hos voksne patienter, som har fået mindst en tidligere behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

Empliciti er i kombination med pomalidomid og dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose, som tidligere har fået mindst to behandlinger herunder lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med elotuzumab skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i behandling af myelomatose.

#### Præmedicinering til profylakse af infusionsreaktion

Patienten skal have følgende præmedicinering 45-90 minutter før infusion af Empliciti (se pkt. 4.4):

- Dexamethason 8 mg intravenøst
- H1-blokker: diphenhydramin (25-50 mg oralt eller intravenøst) eller anden H1-blokker ækvivalent hermed.
- H2-blokker: ranitidin (50 mg intravenøst eller 150 mg oralt) eller anden H2-blokker ækvivalent hermed.

- Paracetamol (650-1000 mg oralt).

#### Behandling af infusionsreaktion

Hvis der under administration af Empliciti opstår en infusionsreaktion  $\geq$  grad 2, skal infusionen afbrydes. Når reaktionen er aftaget til  $\leq$  grad 1, kan Empliciti-infusionen genoptages ved 0,5 ml/min og infusionshastigheden gradvist øges med 0,5 ml/min hvert 30. minut afhængigt af, hvordan det tåles, op til hastigheden, hvor infusionsreaktionen opstod. Hvis infusionsreaktionen ikke opstår igen, kan optræning af infusionshastigheden fortsætte (se tabel 3 og 4).

Hos patienter, som oplever en infusionsreaktion, skal de vitale funktioner monitoreres hvert 30. minut i 2 timer efter afsluttet Empliciti-infusion. Hvis der igen opstår infusionsreaktioner, skal infusionen afbrydes og må ikke genoptages samme dag (se pkt. 4.4). Meget alvorlige infusionsreaktioner ( $\geq$  grad 3) kan kræve permanent seponering af Empliciti og akut behandling.

#### Dosering ved administration sammen med lenalidomid og dexamethason

Varigheden for hver behandlingscyklus er 28 dage, se doseringsskemaet i tabel 1.

Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosis Empliciti er 10 mg/kg administreret intravenøst hver uge på dag 1, 8, 15 og 22 i de første to behandlingscykluser og derefter hver anden uge på dag 1 og 15.

Den anbefalede dosis lenalidomid er 25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne cykluser af 28 dages varighed og mindst 2 timer efter Empliciti-infusionen, når det administreres samme dag.

Administration af dexamethason foregår på følgende måde:

- På dage, hvor Empliciti administreres, gives dexamethason 28 mg oralt en gang mellem 3 og 24 timer før Empliciti plus 8 mg intravenøst 45-90 minutter før Empliciti på dag 1, 8, 15 og 22 i gentagne cykluser af 28 dages varighed.
- På dage, hvor Empliciti ikke administreres, men hvor der er planlagt en dosis dexamethason (dag 8 og 22 i cyklus 3 og alle efterfølgende cykluser), gives 40 mg dexamethason oralt.

**Tabel 1: Anbefalet doseringsskema for Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason**

Cyklus	28-dages cykluser 1 & 2				28-dages cykluser 3+			
Cyklusdag	1	8	15	22	1	8	15	22
<b>Præmedicinering</b>	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
<b>Empliciti (mg/kg) intravenøst</b>	10	10	10	10	10		10	
<b>Lenalidomid (25 mg) oralt</b>	Dag 1-21				Dag 1-21			
<b>Dexamethason (mg) oralt</b>	28	28	28	28	28	40	28	40
<b>Cyklusdag</b>	1	8	15	22	1	8	15	22

For yderligere oplysninger om lenalidomid og dexamethason henvises til de respektive produktresuméer.

#### Dosering ved administration sammen med pomalidomid og dexamethason

Varigheden for hver behandlingscyklus er 28 dage, se doseringsskemaet i tabel 2.

Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosis Empliciti er 10 mg/kg administreret intravenøst hver uge på dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingscyklus i de første to cyklusser og derefter 20 mg/kg administreret på dag 1 i hver behandlingscyklus.

Den anbefalede dosis pomalidomid er 4 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne cyklusser af 28 dages varighed og mindst 2 timer efter Empliciti-infusionen, når det administreres samme dag.

Administration af dexamethason foregår på følgende måde:

- På dage, hvor Empliciti administreres, til patienter  $\leq 75$  år gives dexamethason 28 mg oralt mellem 3 og 24 timer før Empliciti plus 8 mg intravenøst mellem 45 og 90 minutter før Empliciti og til patienter  $> 75$  år gives dexamethason 8 mg oralt mellem 3 og 24 timer før Empliciti plus 8 mg intravenøst mellem 45 og 90 minutter før Empliciti.
- På dage, hvor Empliciti ikke administreres, men hvor der er planlagt en dosis dexamethason (dag 8, 15 og 22 i cyklus 3 og alle efterfølgende cyklusser), gives 40 mg oralt til patienter  $\leq 75$  år og 20 mg oralt til patienter  $> 75$  år.

**Tabel 2: Anbefalet doseringsskema for Empliciti i kombination med pomalidomid og dexamethason**

Cyklus	28-dages cyklusser 1 og 2				28-dages cyklusser 3+				
	Cyklusdag	1	8	15	22	1	8	15	22
<b>Præmedicinering</b>	✓	✓	✓	✓	✓				
<b>Empliciti (mg/kg) intravenøst</b>	10	10	10	10	20				
<b>Pomalidomid (4 mg) oralt</b>	Dag 1-21				Dag 1-21				
<b>Dexamethason (mg) intravenøst</b>	8	8	8	8	8				
<b>Dexamethason (mg) oralt <math>\leq 75</math> år</b>	28	28	28	28	28	40	40	40	
<b>Dexamethason (mg) oralt <math>&gt; 75</math> år</b>	8	8	8	8	8	20	20	20	
<b>Cyklusdag</b>	1	8	15	22	1	8	15	22	

For yderligere oplysninger om pomalidomid og dexamethason henvises til de respektive produktresuméer.

Se Administration nedenfor for vejledning om infusionshastighed.

#### Udskydelse af dosis, afbrydelse eller seponering

Hvis dosis af et af lægemidlerne i regimet udskydes, eller behandlingen afbrydes eller seponeres, kan behandlingen med de andre lægemidler fortsætte som planlagt. Hvis oralt eller intravenøst administreret dexamethason udskydes, eller dexamethason seponeres, skal administration af Empliciti baseres på en klinisk vurdering (f.eks. risiko for overfølsomhed) (se pkt. 4.4).

#### Særlige populationer

##### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Empliciti i den pædiatriske population til indikationen myelomatose.

##### *Ældre*

Dosisjustering af Empliciti er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2). Der foreligger kun meget begrænsede data om Empliciti virkning og sikkerhed hos patienter  $\geq 85$  år.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Empliciti er ikke nødvendig hos patienter med let ( $\text{CrCl} = 60\text{-}89$  ml/min), moderat ( $\text{CrCl} = 30\text{-}59$  ml/min), svært ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, der kræver dialyse (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af Empliciti er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin [TB] ≤ øvre normalgrænse [ULN] og ASAT > ULN eller TB < 1-1,5 x ULN og enhver ASAT). Empliciti er ikke undersøgt hos patienter med moderat (TB > 1,5-3 x ULN og enhver ASAT) eller svært (TB > 3 x ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Administration

Empliciti er kun til intravenøs anvendelse.

### *Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg*

Administration af den rekonstituerede og fortyndede infusionsvæske skal initieres ved en infusionshastighed på 0,5 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 3. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

**Tabel 3: Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg**

Cyklus 1, Dosis 1		Cyklus 1, Dosis 2		Cyklus 1, Dosis 3 og 4 og alle efterfølgende cyklusser
Tidsinterval	Hastighed	Tids interval	Hastighed	Hastighed
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*	-	-	

\* Denne hastighed fortsættes, indtil infusionen er afsluttet.

### *Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg*

Administration af den rekonstituerede og fortyndede infusionsvæske skal initieres ved en infusionshastighed på 3 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 4. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min. Patienter hvor dosis er øget til 5 ml/min ved 10 mg/kg skal hastigheden nedsættes til 3 ml/min ved første infusion ved 20 mg/kg.

**Tabel 4: Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg**

Dosis 1		Dosis 2 og alle efterfølgende doser
Tidsinterval	Hastighed	Hastighed
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

\* Denne hastighed fortsættes, indtil infusionen er afsluttet.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af Empliciti før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Produktresuméerne for alle lægemidler, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Infusionsreaktioner

Der er rapporteret om infusionsreaktioner hos patienter, der har fået elotuzumab (se pkt. 4.8).

Præmedicinering bestående af dexamethason, H1-blokker, H2-blokker og paracetamol skal administreres forud for infusion af Empliciti (se pkt. 4.2 Præmedicinering). Infusionsreaktioner var meget hyppigere hos patienter, der ikke var præmedicinerede.

Hvis nogen af symptomerne når  $\geq$  grad 2, skal infusion af Empliciti afbrydes og passende medicinsk og understøttende behandling iværksættes. Vitale funktioner bør monitoreres hvert 30. minut i 2 timer efter afsluttet Empliciti-infusion. Når reaktionen er aftaget (symptomer  $\leq$  grad 1), kan Empliciti-infusionen genoptages med en initial infusionshastighed på 0,5 ml/min. Hvis symptomerne ikke opstår igen, kan infusionshastigheden gradvist øges hvert 30. minut til højst 5 ml/min (se pkt. 4.2 Administration).

Meget alvorlige infusionsreaktioner kan nødvendiggøre permanent seponering af Empliciti og akut behandling. Patienter med lette eller moderate infusionsreaktioner kan få Empliciti ved en reduceret infusionshastighed og under tæt monitoring (se pkt. 4.2 Administration).

#### Betingelser for anvendelse for lægemidler sammen med Empliciti

Empliciti anvendes i kombination med andre lægemidler; derfor gælder betingelserne for anvendelse for disse lægemidler også for kombinationsbehandlingen. Produktresuméerne for alle lægemidler, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes.

#### Infektioner

I kliniske forsøg med patienter med myelomatose var forekomsten af alle infektioner, inklusive pneumoni, højere hos patienter, der blev behandlet med Empliciti (se pkt. 4.8). Patienten skal monitoreres, og infektioner skal behandles med standardbehandling.

#### Andre primære maligniteter (second primary malignancies - SPMer)

I et klinisk forsøg, som sammenlignede behandling med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og behandling med lenalidomid og dexamethason (CA204004) hos patienter med myelomatose, forekom SPMer og især solide tumorer og ikke-melanom hudcancer hyppigere hos patienter i Empliciti-armen (se pkt. 4.8). SPM er kendt for at være associeret med lenalidomideksponering, hvilket også gjaldt for patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason versus lenalidomid og dexamethason. Forekomsten af hæmatologiske maligniteter var den samme i de to behandlingsarme. Patienter skal monitoreres for udvikling af SPM.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsstudier. Elotuzumab, som er et humaniseret monoklonalt antistof, forventes ikke at blive metaboliseret af CYP-enzymmer eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer. Hæmning eller induktion af disse enzymer, udløst af samtidigt administrerede lægemidler, forventes ikke at påvirke Emplicitis farmakokinetik.

Empliciti kan detekteres i serumprotein elektroforese (SPEP)-analyser og serum immunfikseringsanalyser hos patienter med myelom og kan muligvis påvirke korrekt responsklassificering. Tilstedeværelse af elotuzumab i patientens serum kan forårsage en lille top i starten af gammaregionen på SPEP, som er IgG $\kappa$  ved serum immunfiksering. Denne interferens kan påvirke bestemmelsen af komplet respons og muligt recidiv fra komplet respons hos patienter med IgG kappa myelomprotein.

Hvis der detekteres yderlige toppe ved serum immunfiksering, skal muligheden for biklonal gammopati udelukkes.

Produktresuméerne for alle lægemidler, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/Kontraseption hos mænd og kvinder

Empliciti bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med elotuzumab. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention. Mandlige patienter skal anvende effektiv prævention under og i 180 dage efter behandlingen, hvis deres partner er gravid eller er i den fertile alder og ikke anvender effektiv prævention.

### Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af elotuzumab til gravide kvinder. Elotuzumab gives i kombination med lenalidomid, som er kontraindiceret under graviditet. Der foreligger ingen data fra dyr vedrørende reproduktionstoksicitet, da der ikke findes fyldestgørende dyremodeller. Empliciti bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med elotuzumab.

Produktresumeerne for alle lægemidler, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes. Når Empliciti anvendes sammen med lenalidomid eller pomalidomid, er der en risiko for fosterskader, inklusive livstruende medfødte misdannelser, forbundet med disse præparater. Derfor skal forholdsreglerne for svangerskabsforebyggelse, inklusive graviditetstest og prævention, følges. Lenalidomid og pomalidomid findes i blod og sæd hos patienter, der får lægemidlerne. Se produktresumeeet for forholdsregler vedrørende prævention på grund af tilstedeværelse og overførsel i sæd og for yderligere oplysninger. Patienter, der får Empliciti i kombination med lenalidomid eller pomalidomid, skal henholdsvis følge lenalidomids eller pomalidomids program for svangerskabsforebyggelse.

### Amning

Det forventes ikke, at Elotuzumab udskilles i human mælk. Elotuzumab gives sammen med lenalidomid eller pomalidomid, og som følge af anvendelsen af lenalidomid eller pomalidomid skal amningen ophøre.

### Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af elotuzumabs virkning på fertilitet. Derfor er elotuzumabs indvirkning på hunlig og hanlig fertilitet ukendt.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På baggrund af de rapporterede bivirkninger forventes Empliciti ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der oplever infusionsreaktioner, bør frarådes at køre bil og betjene maskiner, indtil symptomerne er aftaget.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Elotuzumabs sikkerhedsdata er blevet vurderet på baggrund af i alt 682 patienter med myelomatose, som blev behandlet med elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (451 patienter), bortezomib og dexamethason (103 patienter) eller pomalidomid og dexamethason (128 patienter). Sikkerhedsdataene blev puljet på tværs af 8 kliniske forsøg. Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Den alvorligste bivirkning, som kan forekomme under behandling med elotuzumab, er pneumoni.

De hyppigste bivirkninger (hos > 10% af patienterne) ved elotuzumab-behandling var infusionsrelaterede reaktioner, diarre, herpes zoster, nasofaryngitis, hoste, pneumoni, infektion i de øvre luftveje, lymfopeni og vægttab.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret hos 682 patienter med myelomatose, som blev behandlet med clotuzumab i 8 kliniske forsøg, er vist i tabel 5.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 5: Bivirkninger hos patienter med myelomatose, som blev behandlet med Empliciti**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Samlet hyppighed</b>	<b>Grad 3/4 hyppighed</b>
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Herpes zoster <sup>a</sup>	Almindelig	Ikke almindelig
	Nasofaryngitis	Meget almindelig	Ingen rapporterede
	Pneumoni <sup>b</sup>	Meget almindelig	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Meget almindelig	Almindelig
<i>Blod og lymfesystem</i>	Lymfopeni <sup>c</sup>	Meget almindelig	Almindelig
	Leukopeni	Almindelig	Almindelig
<i>Immunsystemet</i>	Anafylaktisk reaktion	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Overfølsomhed	Almindelig	Ikke almindelig
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Humørsvingninger	Almindelig	Ingen rapporterede
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Hypæstesi	Almindelig	Ikke almindelig
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Dyb venetrombose	Almindelig	Almindelig
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Hoste <sup>d</sup>	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Orofaryngeale smerter	Almindelig	Ingen rapporterede
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Diarre	Meget almindelig	Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>	Nattesved	Almindelig	Ingen rapporterede
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Brystsmerter	Almindelig	Almindelig
	Træthed	Meget almindelig	Almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>	Vægttab	Meget almindelig	Ikke almindelig
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Infusionsrelateret reaktion	Almindelig	Ikke almindelig

<sup>a</sup> Herpes zoster er en sammensat term, der omfatter følgende termer: herpes zoster, oral herpes og herpes virusinfektion.

<sup>b</sup> Pneumoni er en sammensat term, der omfatter følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriel pneumoni, fungal pneumoni, influenzapneumoni og pneumokokpneumoni.

<sup>c</sup> Termen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og nedsat lymfocytal.

<sup>d</sup> Termen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

Hyppigheden af bivirkninger (alle grader og grad 3/4), justeret i forhold til eksponering, i CA204004, et klinisk forsøg med patienter med myelomatose, som sammenlignede Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) med lenalidomid og dexamethason (N = 317), er vist i tabel 6.



**Tabel 6: CA204004 Hyppighed af bivirkninger, justeret i forhold til eksponering hos patienter behandlet med Empliciti versus patienter behandlet med lenalidomid og dexamethason [inkluderer flere forekomster hos alle behandlede patienter]**

Bivirkning	Empliciti + lenalidomid og dexamethason N = 318				Lenalidomid og dexamethason N = 317			
	Alle grader		Grad 3/4		Alle grader		Grad 3/4	
	Antal hændel ser	Forekom st (frekvens /100 patientår )	Antal hændel ser	Forekom st (frekvens /100 patientår )	Antal hændel ser	Forekom st (frekvens /100 patientår )	Antal hændel ser	Forekom st (frekvens /100 patientår )
Diarre	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pyreksi	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Træthed	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Hoste <sup>a</sup>	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofaryngiti s	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Øvre luftvejsinfekt ion	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymfopeni <sup>b</sup>	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Hovedpine	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumoni <sup>c</sup>	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopeni	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Herpes zoster <sup>d</sup>	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Orofaryngeal e smerter	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Vægttab	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nattesved	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Brystsmerter	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Dyb venetrombos e	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypæstesi	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Humørsvingn inger	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Overfølsomh ed	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

<sup>a</sup> Termen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

<sup>b</sup> Termen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og nedsat lymfocytaltal.

<sup>c</sup> Pneumoni er en sammensat term, der omfatter følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriel pneumoni, fungal pneumoni, influenzapneumoni og pneumokokpneumoni.

<sup>d</sup> Herpes zoster er en sammensat term, der omfatter følgende termer: herpes zoster, oral herpes og herpes virusinfektion.

Hyppigheden af bivirkninger (alle grader og grad 3/4), justeret i forhold til eksponering, i CA204125, et klinisk forsøg med patienter med myelomatose, som sammenlignede behandling med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) med pomalidomid og dexamethason (N = 55), er vist i tabel 7.

**Tabel 7: CA204125 Hyppighed af bivirkninger, justeret i forhold til eksponering, hos patienter behandlet med Empliciti versus patienter behandlet med pomalidomid og dexamethason [inkluderer flere forekomster hos alle behandlede patienter]**

Bivirkning	Empliciti + Pomalidomid og dexamethason N = 60				Pomalidomid og dexamethason N = 55			
	Alle grader		Grad 3/4		Alle grader		Grad 3/4	
	Antal hændelser	Forekomst (frekvens/100 patientår)	Antal hændelser	Forekomst (frekvens/100 patientår)	Antal hændelser	Forekomst (frekvens/100 patientår)	Antal hændelser	Forekomst (frekvens/100 patientår)
Hoste <sup>a</sup>	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaryngitis	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Øvre luftvejsinfektion	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopeni	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymfopeni <sup>b</sup>	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumoni <sup>c</sup>	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster <sup>d</sup>	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Infusionsrelateret reaktion	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Brystsmerter	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nattesved	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypæstesi	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Humørsvigninger	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

<sup>a</sup> Termen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

<sup>b</sup> Termen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og nedsat lymfocytal.

<sup>c</sup> Pneumoni er en sammensat term, der omfatter følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriel pneumoni, fungal pneumoni, influenzapneumoni og pneumokokpneumoni.

<sup>d</sup> Herpes zoster er en sammensat term, der omfatter følgende termer: herpes zoster, oral herpes, herpes virusinfektion, og oftalmisk herpes zoster.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Infusionsreaktioner*

I de kliniske forsøg med patienter med myelomatose blev infusionsreaktioner rapporteret hos ca. 10% af de præmedicinerede patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) og 3% af de præmedicinerede patienter behandlet med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) (se pkt. 4.4). Forekomsten af lette til moderate infusionsreaktioner var > 50% hos patienter, der ikke var præmedicinerede. Alle rapporterede infusionsreaktioner var ≤ grad 3. Grad 3 infusionsreaktioner forekom hos 1% af patienterne. I forsøget CA204004 var de hyppigste symptomer på en infusionsreaktion feber, kulderystelser og hypertension. Hos 5% af patienterne var det nødvendigt at afbryde administrationen af Empliciti i en median periode på 25 minutter på grund af en infusionsreaktion, og hos 1% af patienterne var det nødvendigt at indstille administrationen på grund af infusionsreaktioner. Af de patienter, der oplevede en infusionsreaktion, fik 70% (23/33) reaktionen under den første dosis. I forsøget CA204125 forekom alle de rapporterede infusionsreaktioner under den første behandlingscyklus og var ≤ grad 2.

### *Infektioner*

Infektioner, inklusive pneumoni, forekom hyppigere i Empliciti-armen end i kontrolarmen (se pkt. 4.4). I et klinisk forsøg med patienter med myelomatose (CA204004) blev infektioner rapporteret hos 81,4% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) og hos 74,4% i armen med lenalidomid og dexamethason (N = 317). Grad 3-4 infektioner blev observeret hos 28% og 24,3% af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og lenalidomid kombineret med dexamethason. Dødelige infektioner var ikke hyppige og blev rapporteret hos 2,5% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og hos 2,2% i armen med lenalidomid og dexamethason. Pneumoni var hyppigere i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason end i armen med lenalidomid og dexamethason og blev rapporteret hos 15,1% versus 11,7%, pneumoni med dødelig udgang blev rapporteret hos henholdsvis 0,6% versus 0%.

I et klinisk forsøg med patienter med myelomatose (CA204125) blev infektioner rapporteret hos 65% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) og hos 65,5% i armen med pomalidomid og dexamethason (N = 55). Grad 3-4 infektioner blev observeret hos 13,3% og 21,8% af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason og pomalidomid kombineret med dexamethason. Dødelige infektioner (dvs. Grad 5 infektioner) blev rapporteret hos 5% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason og hos 3,6% i armen med pomalidomid og dexamethason.

### *Andre primære maligniteter*

Forekomsten af SPM var højere med Empliciti-behandlingen end med kontrolbehandlingen (se pkt. 4.4). I det kliniske forsøg med patienter med myelomatose (CA204004) blev invasive SPM'er observeret hos 6,9% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) og hos 4,1% i armen med lenalidomid og dexamethason (N = 317). Andre primære maligniteter er kendt for at være associeret med lenalidomideksponering, hvilket også gjaldt for patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason versus lenalidomid og dexamethason. Hyppigheden af hæmatologiske maligniteter var ens i de to behandlingsarme (1,6%). Solide tumorer blev rapporteret hos 2,5% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og hos 1,9% i armen med lenalidomid og dexamethason. Ikke-melanom hudcancer blev rapporteret hos 3,1% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og hos 1,6% i armen med lenalidomid og dexamethason.

Der blev ikke rapporteret SPM hændelser hos patienter behandlet i armen Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) og 1 (1,8%) hos patienter behandlet i armen med pomalidomid og dexamethason (N = 55) i forsøget CA204125.

### *Dyb venetrombose*

I et klinisk forsøg med patienter med myelomatose (CA204004) blev dyb venetrombose rapporteret hos 7,2% af de patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318), og hos 3,8% af de patienter, der blev behandlet med lenalidomid og dexamethason (N = 317). Blandt de patienter, der blev behandlet med acetylsalisylsyre, blev dyb venetrombose rapporteret hos 4,1% af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (E-Ld) og hos 1,4% i armen med lenalidomid og dexamethason (Ld). Hyppigheden af dyb venetrombose i de 2 behandlingsarme var den samme hos patienter, der fik lavmolekylært heparin som profylakse (2,2% i begge behandlingsarme); for patienter, der fik vitamin K-antagonist, var hyppigheden 0% i E-Ld-armen og 6,7% i Ld-armen.

#### *Immunogenicitet*

Som med alle terapeutiske proteiner er immunogenicitet for Empliciti mulig.

Af 390 patienter i fire kliniske studier, som blev behandlet med Empliciti og analyseret for forekomst af antistoffer mod lægemidlet, blev 72 patienter (18,5%) testet positive for antistoffer mod lægemidlet dannet i forbindelse med behandlingen ved hjælp af en elektrokemiluminescensanalyse (ECL). Neutraliserende antistoffer blev detekteret hos 19 ud af 299 patienter i CA204004. Hos størstedelen af patienterne forekom immunogenicitet tidligt i behandlingen og var forbigående, idet den forsvandt efter 2-4 måneder. Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse og eksponering-respons-analyseeksponering responsanalyse var der ingen tydelig kausal evidens for ændret farmakokinetik, virkning eller toksicitetsprofil som følge af udvikling af antistoffer mod lægemidlet.

Af de 53 patienter i CA204125 som blev behandlet med Empliciti og analyseret for forekomst af antistoffer mod lægemidlet, blev 19 patienter (36%) testet positive, hvoraf 1 patient blev testet persisterende positiv, for antistoffer mod lægemidlet dannet i forbindelse med behandlingen ved hjælp af en elektrokemiluminescensanalyse (ECL). Ud af disse 19 patienter forekom antistoffer mod lægemidlet i løbet af de første 2 måneder efter opstart med behandling med Empliciti. Hos 18 (95%) ud af 19 patienter forsvandt antistofferne mod lægemidlet efter 2 til 3 måneder. Neutraliserende antistoffer blev målt hos 2 ud af 53 patienter.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

En patient fik en overdosis med 23,3 mg/kg elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason. Patienten havde ingen symptomer, behøvede ikke behandling af overdoseringen og kunne fortsætte behandlingen med elotuzumab.

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling iværksættes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer. ATC-kode: L01XC23.

#### Virkningsmekanisme

Elotuzumab er et immunstimulerende humaniseret IgG1-monoklonalt antistof specifikt rettet imod SLAMF7-proteinet (nummer 7 i familien af signalerende lymfocytaktiverende molekyler). SLAMF7 er overudtrykt på myelomceller uafhængigt af cytogenetiske abnormiteter. SLAMF7 er også udtrykt på naturlige dræberceller (NK-celler), normale plasmaceller og andre immunceller, inklusive nogle

undergrupper af T-celler, monocytter, B-celler, makrofager og pDC'er (plasmacytoide dendritceller), men er ikke set på normale solide væv eller hæmatopoietiske stamceller.

Elotuzumab aktiverer naturlige dræberceller direkte via både SLAMF7 og Fc-receptorer og øger derved anti-myelom-aktiviteten *in vitro*. Elotuzumab er også specifikt rettet mod SLAMF7 på myelomceller og gennem interaktioner med Fc-receptorer på specifikke immunceller, fremmer drab af myelomceller via NK-celle-medieret antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og makrofag-medieret antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP). I ikke-kliniske modeller har elotuzumab vist synergistisk aktivitet, når det kombineres med lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason (CA204004)*

CA204004 er et randomiseret, åbent studie, der blev udført for at undersøge Emplicitis virkning og sikkerhed i kombination med lenalidomid og dexamethason (E-Ld) hos patienter med myelomatose, som har fået en til tre tidligere behandlinger. Alle patienter havde dokumenteret progression efter deres seneste behandling. Patienter, som var refraktære over for lenalidomid, blev ekskluderet; 6% af patienterne var tidligere blevet behandlet med lenalidomid. Patienter skulle komme sig i minimum 12 uger efter autolog stamcelletransplantation (SCT) og 16 uger efter allogen SCT. Patienter med kardiell amyloidose eller plasmacelleleukæmi blev udelukket fra dette studie.

Egnede patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason eller lenalidomid og dexamethason (Ld). Behandlingen blev administreret i 4-ugers cyklusser indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Elotuzumab 10 mg/kg blev administreret intravenøst hver uge i de første 2 cyklusser og derefter hver anden uge. Forud for infusion af Empliciti blev dexamethason administreret som en delt dosis: en oral dosis på 28 mg og en intravenøs dosis på 8 mg. I kontrolgruppen og i uger uden Empliciti blev dexamethason administreret som en enkelt ugentlig oral dosis på 40 mg. Lenalidomid 25 mg blev indtaget oralt en gang dagligt i de første 3 uger af hver cyklus. Tumorrespons blev evalueret hver 4. uge.

I alt 646 patienter blev randomiseret til at få behandling: 321 til Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason og 325 til lenalidomid og dexamethason.

Demografiske data og karakteristika ved baseline var velafbalanceret de to behandlingsarme imellem. Medianalderen var 66 år (interval 37 til 91); 57% af patienterne var ældre end 65 år; 60% af patienterne var mænd. Hvide patienter udgjorde 84% af studiepopulationen, asiater udgjorde 10%, og patienter af afrikansk afstamning udgjorde 4%. ISS-stadiet (The International Staging System) var I hos 43%, II hos 32% og III hos 21% af patienterne. Henholdsvis 32% og 9% af patienterne havde høj cytogenetisk risiko i form af del17p og t(4;14). Det mediane antal tidligere behandlinger var 2. 35% af patienterne var refraktære (progression under eller inden for 60 dage efter sidste behandling), og 65% oplevede recidiv (progression efter 60 dage efter sidste behandling). Tidligere behandlinger inkluderede stamcelletransplantation (55%), bortezomib (70%), melphalan (65%), thalidomid (48%) og lenalidomid (6%).

De primære endepunkter i dette studie, progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på hazard ratio, og samlet responsrate (ORR), blev fastlagt på grundlag af en vurdering foretaget af en blindet uafhængig review-komité (Independent Review Committee - IRC). Effektræsultater er vist i tabel 8 og figur 1. Det mediane antal behandlingscyklusser var 19 i Empliciti armen og 14 i komparatorarmen.

**Tabel 8: CA204004 Effektræsultater**

	<b>E-Ld N = 321</b>	<b>Ld N = 325</b>
<b>PFS (ITT)</b>		
Hazard ratio [97,61% CI]	0,68 [0,55; 0,85]	
p værdi for stratificeret log-rank test <sup>a</sup>	0,0001	
PFS-rate ved år 1 (%) [95% CI]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
PFS-rate ved år 2 (%) [95% CI]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
PFS-rate ved år 3 <sup>b</sup> (%) [95% CI]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Median PFS i måneder [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
<b>Respons</b>		
Samlet respons (ORR) <sup>c</sup> n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-værdi <sup>d</sup>	0,0002	
Komplet respons (CR + sCR) <sup>e</sup> n (%)	14 (4,4) <sup>f</sup>	24 (7,4)
Meget god delvis respons (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Delvis respons (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombineret respons (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
<b>Samlet overlevelse (OS)<sup>g</sup></b>		
Hazard ratio [95% CI]	0,77 [0,61; 0,97]	
p-værdi for stratificeret log-rank test	0,0257 <sup>h</sup>	
Median OS i måneder [95% CI]	43,7 [40,34; NE (ikke estimerbar)]	39,6 [33,25; NE (ikke estimerbar)]

<sup>a</sup> p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter B2 mikroglobuliner (<3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), antal tidligere behandlinger (1 versus 2 eller 3) og tidligere immunmodulerende behandling (ingen versus tidligere udelukkende thalidomid versus anden behandling).

<sup>b</sup> En præspecificeret analyse for PFS-rate ved år 3 blev udført baseret på en opfølgingsperiode på mindst 33 måneder.

<sup>c</sup> European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) kriterier.

<sup>d</sup> p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel chi i-anden-test stratificeret efter B2-mikroglobuliner (<3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), antal tidligere behandlinger (1 versus 2 eller 3) og tidligere immunmodulerende behandling (ingen versus tidligere udelukkende thalidomid versus anden behandling).

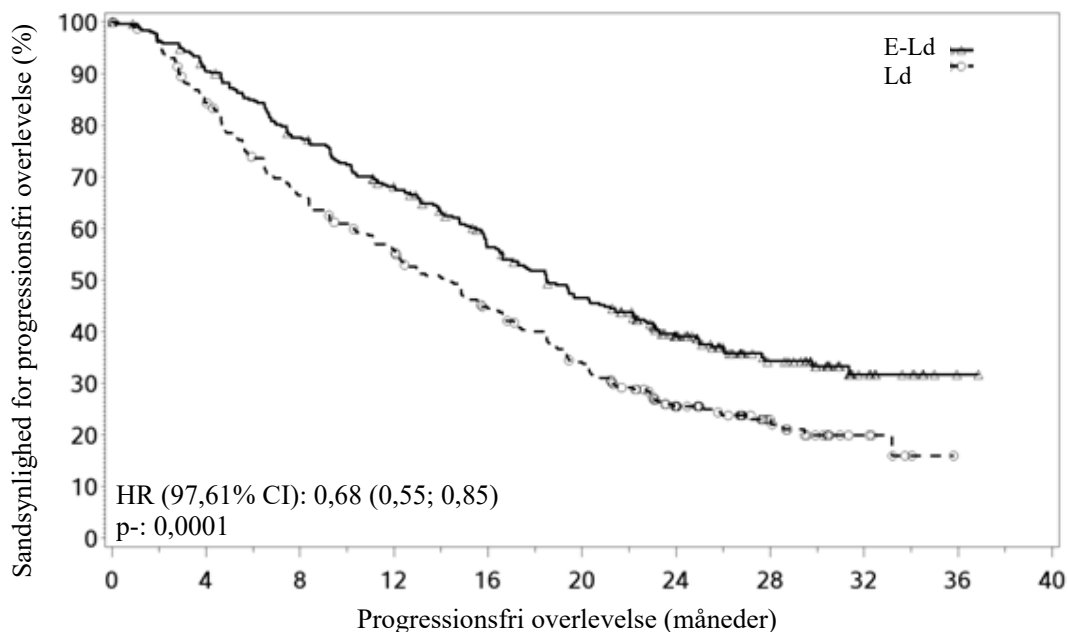
<sup>e</sup> Komplet respons (CR) + stringent komplet respons (sCR).

<sup>f</sup> Rater for komplet respons i Empliciti-gruppen kan være undervurderet på grund af interferens mellem det monoklonale antistof elotzumab og immunfikseringsanalyse og serumprotein elektroforeseanalyse.

<sup>g</sup> En præspecificeret foreløbig analyse for OS blev udført baseret på en opfølgingsperiode på mindst 35,4 måneder.

<sup>h</sup> Den foreløbige OS-analyse opfyldte ikke den protokolspecificerede tidlige stoppegrænse for OS (p ≤ 0,014).

**Figur 1: CA204004 Progressionsfri overlevelse**



Antal forsøgspersoner med risiko

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

Fremskridt i PFS var konsistent på tværs af forsøgspersonerne uanset alder (< 65 versus ≥ 65), risikostatus, med eller uden tilstedeværelse af del17p eller t(4;14) (høj cytogenetisk risiko), ISS-stadium, antal tidligere behandlinger, tidligere immunmodulerende eksponering, tidligere bortezomib-eksponering, recidiverende eller refraktær status og nyrefunktion. Dette er vist i tabel 9.

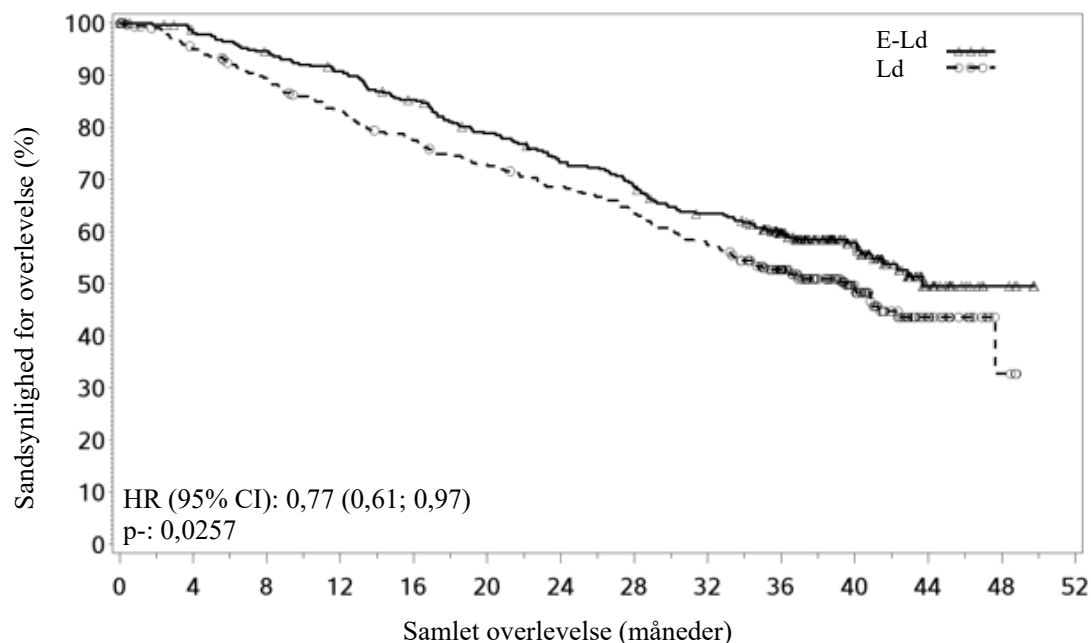
**Tabel 9: CA204004 Effektræsultater for undergrupper**

Beskrivelse af undergrupper	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Median PFS (måneder) [95% CI]	Median PFS (måneder) [95% CI]	
<b>Alder</b>			
< 65 år	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 år	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
<b>Risikofaktorer</b>			
Høj risiko	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Standardrisiko	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
<b>Cytogenetisk kategori</b>			
Tilstedeværelse af del17p	19,6 [15,8; NE (ikke estimerbar)]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Fravær af del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Tilstedeværelse af t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Fravær af t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
<b>ISS-stadium</b>			
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]

<b>Tidligere behandlinger</b>			
Antal tidligere behandlinger = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Antal tidligere behandlinger = 2 eller 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Tidligere thalidomid-eksponering	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Ingen tidligere immunmodulerende eksponering	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Tidligere bortezomib-eksponering	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Ingen tidligere bortezomib-eksponering	21,4 [16,6; NE (ikke estimerbar)]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
<b>Behandlingsrespons</b>			
Recidiv	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refraktær	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
<b>Nyrefunktion</b>			
Baseline CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Baseline CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Samlet overlevelse ved år 1, 2 og 3 for Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason var henholdsvis 91%, 73% og 60% sammenlignet med henholdsvis 83%, 69% og 53% ved lenalidomid og dexamethason (se figur 2).

**Figur 2: CA204004 Samlet overlevelse**



Antal forsøgspersoner med risiko

E-Ld	321	308	296	283	264	242	224	210	191	152	84	23	5
Ld	325	298	278	255	237	222	208	193	174	134	69	22	3

#### *Empliciti i kombination med pomalidomid og dexamethason (CA204125)*

CA204125 er et randomiseret, åbent studie, der blev udført for at undersøge Emplicitis virkning og sikkerhed i kombination med pomalidomid og dexamethason (E-Pd) hos patienter med refraktær eller relaps og refraktær myelomatose, som har fået mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer (PI), og havde sygdomsprogression indenfor 60 dage før, eller på, den sidste



behandlingsdag. Patienter var refraktære hvis de havde oplevet progression indenfor 60 dages behandling med lenalidomid og en PI og indenfor 60 dage før, eller på, den sidste behandlingsdag, eller recidiveret og refraktær hvis de som minimum havde opnået et partielt respons på tidligere behandling med lenalidomid og en PI men oplevede progression indenfor 6 måneder og havde udviklet sygdom indenfor 60 dage før, eller på, den sidste behandlingsdag. Patienter med grad 2 eller højere perifer neuropati blev ekskluderet fra de kliniske studier med E-Pd.

I alt 117 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage behandling: 60 til elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason (E-Pd) og 57 til pomalidomid og dexamethason (Pd). Behandlingen blev administreret i 4-ugers cyklusser (28-dages cyklus) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Elotuzumab 10 mg/kg blev administreret intravenøst hver uge i de første 2 cyklusser og derefter 20 mg/kg hver 4. uge.

Dexamethason blev administreret på dag 1, 8, 15 og 22 i hver cyklus. På de uger med Empliciti-infusion, blev dexamethason administreret før Empliciti som en delt dosis: forsøgspersoner ≤ 75 år en oral dosis på 28 mg og en intravenøs dosis på 8 mg, og for forsøgspersoner > 75 år en oral dosis på 8 mg og en intravenøs dosis på 8 mg. På uger uden en Empliciti-infusion og hos kontrolgruppen, blev dexamethason administreret til forsøgspersoner ≤ 75 år som en oral dosis på 40 mg og hos forsøgspersoner > 75 år som en oral dosis på 20 mg dexamethason. Tumorrespons blev evalueret hver 4. uge.

Demografiske data og karakteristika ved baseline var afbalanceret mellem de to behandlingsarme. Medianalderen var 67 år (interval 36 til 81); 62% af patienterne var ældre end 65 år; 57% af patienterne var mænd. Hvide patienter udgjorde 77% af studiepopulationen, asiater udgjorde 21%, og patienter af afrikansk afstamning udgjorde 1%. ISS-stadiet (The International Staging System) var I hos 50%, II hos 38% og III hos 12% af patienterne. De kromosomale anormaliteter blev bestemt ved FISH af del(17p), t(4;14) og t(14;16) var tilstede hos henholdsvis 5%, 11% og 7% af patienterne. Elleve (9,4%) af patienterne havde høj-risiko myelom. Det mediane antal tidligere behandlinger var 3. Syvogfirs procent (87%) af de patienter var refraktære over for lenalidomid, 80% refraktære over for en PI og 70% var refraktære over for både lenalidomid og en PI. Tidligere behandlinger inkluderede stamcelletransplantation (55%), bortezomib (100%), lenalidomid (99%), cyclophosphamid (66%), melphalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%), og daratumumab (3%).

Det mediane antal behandlingscyklusser var 9 i E-Pd-armen og 5 i Pd-armen. Det primære endepunkt var investigatorvurderet PFS ved modificeret International Myeloma Working Group (IMWG)-kriterie. Median PFS pr. ITT var 10,25 måneder (95% CI: 5,59; NE [ikke estimerbar]) i E-Pd-armen og 4,67 måneder (95% CI: 2,83; 7,16) i Pd-armen. PFS og ORR blev også vurderet af IRC.

PFS-resultater ifølge investigator og IRC er opsummeret i tabel 10 (minimum opfølgingsperiode på 9,1 måneder). Kaplan-Meier-kurve for PFS ifølge investigator er vist i Figur 3.

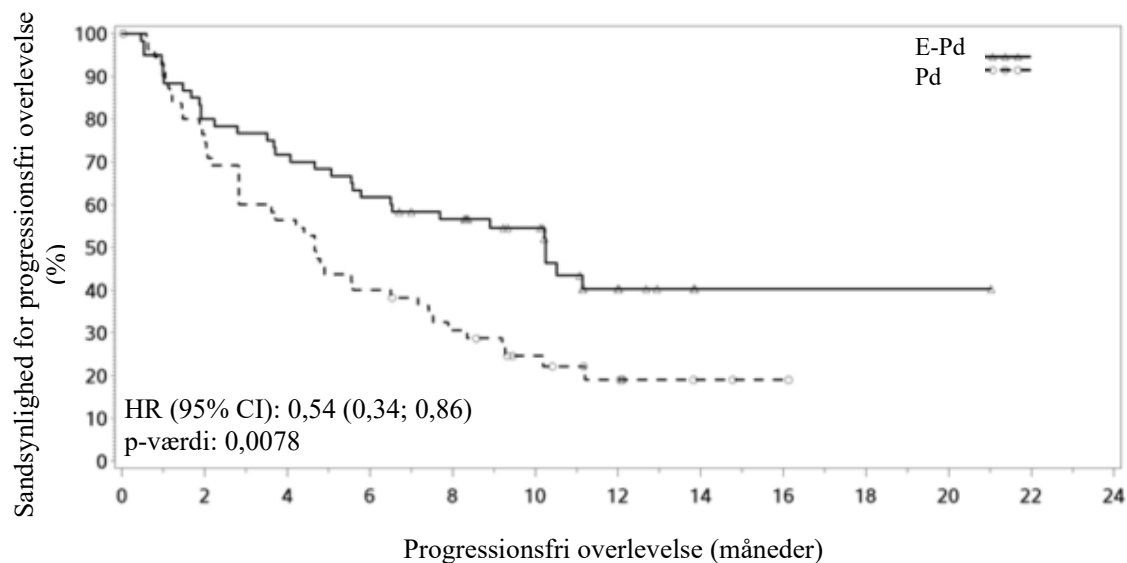
**Tabel 10: CA204125 Effekresultater**

	Investigatorvurderet		IRC-vurderet <sup>f</sup>	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
<b>PFS (ITT)</b>				
Hazard Ratio [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
p-værdi for log-rank test <sup>a</sup>	0,0078		0,0043	
Median PFS i måneder [95% CI]	10,25 [5,59; NE (ikke estimerbar)]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54, NE (ikke estimerbar)]	4,70 [2,83; 7,62]
<b>Respons</b>				

Samlet respons (ORR) <sup>b</sup> 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]
p-værdi <sup>c</sup>	0,0029		0,0002	
Komplet respons (CR + sCR) <sup>d</sup> n (%)	5 (8,3) <sup>e</sup>	1 (1,8)	0 (0,0) <sup>e</sup>	0 (0,0)
Meget god delvis respons (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Delvis respons (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombineret respons (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

- <sup>a</sup> p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter sygdomsstadie ved indtrædelse i studiet (International Staging System I-II versus III) og antal tidligere behandlingslinjer (2-3 versus  $\geq 4$ ) ved randomisering.
- <sup>b</sup> modifieret International Myeloma Working Group (IMWG)-kriterie.
- <sup>c</sup> p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel chi-i-anden-test stratificeret efter sygdomsstadie ved indtrædelse i studiet (International Staging System I-II versus III) og antal tidligere behandlingslinjer (2-3 versus  $\geq 4$ ) ved randomisering.
- <sup>d</sup> Komplet respons (CR) + stringent komplet respons (sCR).
- <sup>e</sup> Rater for komplet respons i Efficacy-gruppen kan være undervurderet på grund af interferens mellem det monoklonale antistof elotzumab og immunfikseringsanalyse og serumprotein elektroforeseanalyse.
- <sup>f</sup> IRC-vurdering blev udført post-hoc.

**Figur 3: CA204125 Progressionsfri overlevelse ifølge investigator**



Antal forsøgspersoner med risiko

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

PFS ITT-vurdering ifølge investigator blev evalueret i adskillige undergrupper inklusive alder (< 65 versus  $\geq 65$ ), race, ISS-stadie, tidligere behandlinger, transplantation, risikokategori, ECOG-status, kreatinin-clearance og cytogenetiske abnormiteter. Uanset den evaluerede undergruppe var PFS generelt i overensstemmelse med den observerede PFS hos ITT-populationen for behandlingsgrupperne. Resultaterne bør imidlertid fortolkes med forsigtighed, idet konsistens af effekt indenfor de forskellige undergrupper kunne ikke vurderes pga. det meget begrænsede antal patienter, der var inkluderet i de forskellige undergrupper.

Samlet overlevelse (OS) var det et centralt sekundært endepunkt i studiet. OS-data fra den eksplorative analyse var ikke modnede på tidspunktet for data *cut-off* (29. november 2018) med en minimum opfølgingsperiode på 18,3 måneder. I alt var 40 (67%) af patienterne i live i E-Pd-armen og 29 (51%) i Pd-armen. Median-OS blev ikke nået for E-Pd-behandlingsgruppen. Hazard ratio og 95% CI var 0,54 (0,30; 0,96).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Elotuzumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med myelomatose. Elotuzumab udviser non-lineær farmakokinetik med fald i clearance ved stigende doser fra 0,5-20 mg/kg.

### Absorption

Elotuzumab indgives intravenøst og derfor opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed.

### Fordeling

Elotuzumabs geometriske, gennemsnitlige fordelingsvolumen ved det anbefalede doseringsregime i kombination med lenalidomid/dexamethason eller pomalidomid/dexamethason ved steady state er henholdsvis 5,7 l (CV: 23%) og 5,6 l (CV: 21%).

### Biotransformation

Elotuzumabs metaboliseringsvej er ikke klarlagt. Da elotuzumab er et IgG-monoklonalt antistof, forventes det at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolisme.

### Elimination

Elotuzumabs geometriske, gennemsnitlige totale clearance ved 10 mg/kg (i kombination med lenalidomid og dexamethason) ved steady state er 0,194 l/dag (CV: 62,9%). Efter seponering af elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason eller i kombination med pomalidomid og dexamethason, vil koncentrationen af elotuzumab efter 3 måneder være faldet til ca. 3% (udvaskning på ca. 97% estimeret efter 5 halveringstider) af den populationsestimerede maksimale serumkoncentration ved steady-state.

### Særlige populationer

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse med data fra 440 patienter steg elotuzumab-clearance med stigende kropsvægt, hvilket understøtter en vægtbaseret dosis. Populationsfarmakokinetisk analyse tyder på, at følgende faktorer ikke havde nogen klinisk signifikant effekt på elotuzumab-clearance: alder, køn, race, baseline LDH, albumin, nedsat nyrefunktion, let nedsat leverfunktion og samtidig administration med lenalidomid/dexamethason eller pomalidomid/dexamethason. Target-medieret clearance for elotuzumab steg ved højere serum-M-proteinkoncentrationer.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Et åbent studie (CA204007) undersøgte farmakokinetikken af elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret efter CrCl). Effekten af nedsat nyrefunktion på elotuzumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med normal nyrefunktion (CrCl > 90 ml/min; N = 8), svært nedsat nyrefunktion uden dialyse (CrCl < 30 ml/min; N = 9) og terminal nyresygdom med dialyse (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Der blev ikke fundet klinisk signifikante forskelle i elotuzumabs farmakokinetik mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion (med og uden dialyse) og patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Empliciti er et IgG1-monoklonalt antistof, som primært elimineres via katabolisme. Derfor vil nedsat leverfunktion sandsynligvis ikke ændre dets clearance. Effekten af nedsat leverfunktion på Empliciti-clearance blev undersøgt i populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin [TB] ≤ den øvre normale grænse [ULN] og ASAT > ULN eller TB < 1 til 1,5 x ULN og enhver ASAT; N = 33). Der blev ikke fundet klinisk signifikante forskelle i Empliciti-clearance mellem patienter med let nedsat leverfunktion og patienter med normal

leverfunktion. Elotuzumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat (TB > 1,5 til 3 x ULN og enhver ASAT) og svært (TB > 3 x ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Elotuzumab genkender kun det humane SLAMF7-protein. Eftersom elotuzumab ikke genkender ikke humane typer af SLAMF7-proteinet, er *in vivo* sikkerhedsdata fra dyrestudier irrelevante. Ligeledes foreligger der ingen karcinogenicitetsdata for elotuzumab hos dyr, og der blev heller ikke udført fertilitetsstudier eller studier af embryoføtal toksicitet. De prækliniske sikkerhedsoplysninger stammer hovedsageligt fra begrænsede *in vitro* studier med humane celler/humant væv, hvor der ikke kunne identificeres sikkerhedsproblemer.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Saccharose  
Natriumcitrat  
Citronsyremonohydrat  
Polysorbat 80

### 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter rekonstitution og fortynding

Det rekonstituerede koncentrat skal straks overføres fra hætteglasset til infusionsposen.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede og fortyndede infusionsvæske i 24 timer ved 2°C - 8°C og beskyttet mod lys.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør infusionsvæsken anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og og betingelser for brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°C - 8°C beskyttet mod lys. Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Ud af de i alt 24 timer må infusionsvæsken højst opbevares 8 timer ved 20°C - 25°C og i dagslys. De 8 timer er inklusive administrationsperioden.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml hætteglas (type I-glas), lukket med en grå butylprop og forsejlet med en aluminiumkrave med et flip-off-låg af polypropylen, med enten 300 mg eller 400 mg elotuzumab. Farven på flip-off-låget er elfenbensfarve for 300 mg styrken og blå for 400 mg styrken.

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Beregning af dosis

Beregn dosis (mg) og fastlæg antallet af hætteglas, der er nødvendigt til en dosis (10 mg/kg eller 20 mg/kg), baseret på patientens kropsvægt. Det kan være nødvendigt med mere end et Empliciti-hætteglas for at kunne give patienten den totale dosis.

- Total elotuzumab-dosis i mg svarer til patientens vægt i kg multipliceret med elotuzumab-dosis (10 eller 20 mg/kg, se pkt. 4.2).

### Rekonstituering af hætteglas

Hvert Empliciti-hætteglas rekonstrueres aseptisk med en sprøjte af passende størrelse og en 18 gauge kanyle eller mindre som vist i tabel 12. Et mindre tilbagetryk kan forekomme, når vand til injektionsvæsker tilsættes, hvilket anses for normalt.

**Tabel 12: Vejledning i rekonstitution**

Styrke	Mængde vand til injektionsvæsker til rekonstitution	Endeligt volumen af rekonstitueret Empliciti i hætteglasset (inklusive den faste bloks volumen)	Koncentration efter rekonstitution
300 mg hætteglas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hætteglas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Hold hætteglasset lodret og bland koncentratet ved at rotere hætteglasset for at opløse den lyofiliserede blok. Vend herefter hætteglasset på hovedet et par gange for at opløse eventuelt pulver i toppen af hætteglasset eller i proppen. Undgå voldsomme bevægelser, MÅ IKKE OMRYSTES. Det lyofiliserede pulver bør opløses på under 10 minutter.

Når det sidste faste stof er helt opløst, skal det rekonstituerede koncentrat hvile i 5 til 10 minutter. Det rekonstituerede koncentrat er farveløst til let gulligt og klart til meget opaliserende. Før administration skal Empliciti kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning. Kasser koncentratet, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

### Klargøring af infusionsvæsken

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes med natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%) eller 5% glucoseinfusionsvæske for at opnå en færdige koncentration i infusionsvæsken på mellem 1 mg/ml og 6 mg/ml. Volumen af natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%) eller 5% glucoseinfusionsvæske skal justeres, så volumen af infusionsvæsken ikke overstiger 5 ml/kg legemsvægt ved enhver given dosis af Empliciti.

Beregn volumen (ml) af fortyndingsvæsken (enten natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%) eller 5% glucoseinfusionsvæske) der skal bruges til at klare infusionsvæsken til patienten.

Udtag det nødvendige volumen til den beregnede dosis fra hvert hætteglas, op til højst 16 ml fra 400 mg hætteglasset og 12 ml fra 300 mg hætteglasset. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre tilstrækkelig udtagelig volumen.

Overfør de udtagne volumener fra alle hætteglas, der er nødvendige ifølge den beregnede dosis for denne patient, til en enkelt infusionspose lavet af polyvinylchlorid eller polyolefin, der indeholder den beregnede volumen fortyndingsvæske. Bland forsigtigt infusionsvæsken ved at bevæge posen manuelt. Må ikke rystes.

Empliciti er kun til engangsbrug. Eventuelle rester i hætteglasset skal bortskaffes.

### Administration

Empliciti-infusionsvæsken skal administreres via et infusions sæt og et sterilt pyrogenfrit filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm) ved hjælp af en automatisk infusionspumpe.

Empliciti-infusionsvæske er kompatibel med:

- PVC- og polyolefinbeholdere
- PVC-infusions sæt
- polyethersulfon og in-line-filter af nylon med en pore størrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Empliciti skal initieres med en infusions hastighed på 0,5 ml/min for en dosis på 10 mg/kg og 3 ml/min for en dosis på 20 mg/kg. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusions hastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 3 og 4 (se pkt. 4.2 Administration). Den maksimale infusions hastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

Empliciti-infusionsvæsken bør anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°C-8°C og beskyttet mod lys. Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Ud af de i alt 24 timer må infusionsvæsken højst opbevares 8 timer ved 20°C - 25°C og i dagslys. De 8 timer er inklusive administrationsperioden.

### Bortskaffelse

Eventuelt resterende infusionsvæske må ikke opbevares til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1088/001-002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. maj 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road, East Syracuse  
New York 13057  
USA

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italien

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.



#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
elotuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 300 mg elotuzumab.  
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1088/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat  
elotuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 300 mg elotuzumab.  
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

300 mg pulver til koncentrat

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.  
i.v. anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1088/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
elotuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 400 mg elotuzumab.  
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1088/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Empliciti 400 mg pulver til koncentrat  
elotuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 400 mg elotuzumab.  
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbit 80. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

400 mg pulver til koncentrat

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.  
i.v. anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1088/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

elotuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Empliciti
3. Sådan skal du bruge Empliciti
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Empliciti indeholder det aktive stof elotuzumab, som er et monoklonalt antistof, en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til et bestemt målstof i kroppen. Elotuzumab kobler sig til et målprotein kaldet SLAMF7. SLAMF7 findes i store mængder på overfladen af myelomatoseceller og på bestemte celler i immunsystemet (naturlige dræberceller). Når elotuzumab binder sig til SLAMF7 på myelomatoseceller eller naturlige dræberceller, stimulerer det immunsystemet til at angribe og ødelægge myelomatosecellerne.

Empliciti anvendes til behandling af myelomatose (kræft i knoglemarven) hos voksne. Du vil få Empliciti sammen med lenalidomid og dexamethason eller sammen med pomalidomid og dexamethason. Myelomatose er kræft i en bestemt type hvide blodlegemer kaldet plasmaceller. Disse celler deler sig ukontrolleret og ophobes i knoglemarven, hvilket medfører knogleskader og nyreskader.

Empliciti anvendes hvis din kræft ikke har reageret på bestemte behandlinger eller er vendt tilbage efter disse behandlinger.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Empliciti

##### Brug ikke Empliciti:

- hvis du er allergisk over for elotuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Empliciti (angivet i afsnit 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

### **Infusionsreaktioner**

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får en eller flere af de infusionsreaktioner, der er beskrevet i starten af afsnit 4. Disse reaktioner forekommer som oftest under eller efter den første infusion. Du vil blive overvåget for tegn på disse bivirkninger under og efter infusionen.

Afhængigt af hvor alvorlige infusionsreaktionerne er, kan du have behov for yderligere behandling for at forebygge komplikationer og lindre symptomerne, eller infusionen med Empliciti kan blive afbrudt. Når symptomerne er forsvundet eller aftaget, kan infusionen fortsættes med en langsommere hastighed, som gradvist øges, hvis symptomerne ikke vender tilbage. Hvis du får en kraftig infusionsreaktion, kan din læge beslutte, at behandlingen med Empliciti skal ophøre.

Inden hver infusion af Empliciti vil du få medicin for at mindske infusionsreaktioner (se afsnit 3 "Sådan skal du bruge Empliciti, Medicin du får før hver infusion").

Før du begynder behandling med Empliciti, skal du også læse afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler i indlægssedlerne for al den medicin, du skal tage i kombination med Empliciti, for at få oplysninger om disse lægemidler. Når du behandles med lenalidomid, er det især vigtigt at være opmærksom på, at der skal laves graviditetstest, og at der skal anvendes prævention (se "Graviditet og amning" i dette afsnit).

### **Børn og unge**

Brug af Empliciti frarådes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Empliciti**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet og amning**

#### Kvinder, der bruger Empliciti

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke bruge Empliciti, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det. Emplicitis virkning hos gravide kvinder og dets mulige skadelige virkninger på det ufødte barn kendes ikke.

- Hvis der er en chance for, at du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du er i behandling med Empliciti.
- Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Empliciti.

Når Empliciti gives sammen med lenalidomid eller pomalidomid, skal du følge instruktionerne for graviditetsforebyggelse for henholdsvis lenalidomid eller pomalidomid (se indlægssedlen for lenalidomid eller pomalidomid). **Lenalidomid og pomalidomid forventes at være skadelige for det ufødte barn.**

Man ved ikke, om elotuzumab udskilles i mælken, eller om det udgør en risiko for spædbørn, der ammes. Elotuzumab gives sammen med lenalidomid eller pomalidomid, og som følge af anvendelsen af lenalidomid eller pomalidomid skal amningen ophøre.

#### Mænd, der bruger Empliciti

Du skal bruge kondom, mens du er i behandling med Empliciti og i 180 dage efter, du er stoppet med behandlingen. Det skal sikre, at din partner ikke bliver gravid.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Empliciti påvirker din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Hvis du imidlertid får en infusionsreaktion (feber, kulderystelser, højt blodtryk, se afsnit 4 "Bivirkninger"), må du ikke køre bil, cykle eller betjene maskiner, før reaktionen er forsvundet.

### **Empliciti indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

## **3. Sådan skal du bruge Empliciti**

### **Så meget Empliciti skal du have**

Den mængde Empliciti, du skal have, vil blive beregnet ud fra din vægt.

### **Sådan får du Empliciti**

Du vil få Empliciti under opsyn af erfarent sundhedspersonale. Det gives som drop (infusion) i en vene (intravenøst) over en periode på flere timer.

Empliciti gives i behandlingscyklusser, som varer 28 dage (4 uger), i kombination med anden medicin der bruges til at behandle myelomatose.

Empliciti gives således, når det gives sammen med lenalidomid og dexamethason:

- I cyklus 1 og 2, en gang om ugen på dag 1, 8, 15 og 22.
- I cyklus 3 og derefter, en gang hver anden uge på dag 1 og 15.

Empliciti gives således, når det gives sammen med pomalidomid og dexamethason:

- I cyklus 1 og 2, en gang om ugen på dag 1, 8, 15 og 22.
- I cyklus 3 og derefter, en gang hver fjerde uge på dag 1.

Din læge vil behandle dig med Empliciti, så længe sygdommen bedres eller forbliver stabil, og bivirkningerne er tålelige.

### **Medicin, du får før hver infusion**

Du skal have følgende medicin før hver infusion af Empliciti for at forebygge eventuelle infusionsreaktioner:

- medicin til forebyggelse af en allergisk reaktion (et antihistamin)
- medicin mod betændelseslignende tilstande (dexamethason)
- medicin mod smerter og feber (paracetamol)

### **Hvis du har glemt at få en dosis Empliciti**

Empliciti anvendes sammen med anden medicin mod myelomatose. Hvis behandlingen med et eller flere af lægemidlerne i din behandling udskydes, afbrydes eller ophører, vil lægen beslutte, hvordan din behandling skal fortsætte.

### **Hvis du har fået for meget Empliciti**

Eftersom du får Empliciti af sundhedspersonalet, er det usandsynligt, at du får for meget. I det usandsynlige tilfælde af en overdosis, vil lægen overvåge dig for bivirkninger.

### **Hvis du holder op med at få Empliciti**

Hvis du stopper behandlingen med Empliciti, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil tale med dig om disse bivirkninger og forklare dig om risikoen og fordelene ved behandlingen.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske forsøg med elotuzumab:

### **Infusionsreaktioner**

Empliciti er forbundet med infusionsreaktioner (se afsnit 2 “Advarsler og forsigtighedsregler”).

**Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du begynder at føle dig utilpas under infusionen.** De typiske symptomer på infusionsreaktioner er:

- Feber
- Kulderystelser
- Forhøjet blodtryk

Andre symptomer kan forekomme. Lægen vil muligvis overveje at nedsætte infusionshastigheden for Empliciti eller afbryde infusionen for at behandle symptomerne.

### **Andre bivirkninger**

#### **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- Feber
- Ondt i halsen
- Lungebetændelse
- Vægttab
- Lavt antal hvide blodlegemer
- Hoste
- Forkølelse
- Hovedpine
- Diarre
- Følelse af træthed eller svaghed

#### **Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- Brystsmerter
- Blodpropper i venerne (trombose)
- Smertefuldt hududslæt med blærer (helvedesild, zoster)
- Nattesved
- Humørsvingninger
- Nedsat følesans, især på huden
- Allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- Smerter i munden/halsen/ondt i halsen

#### **Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- Pludselig, livsfarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)

**Fortæl det straks til lægen**, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger. Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.



Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal det rekonstituerede koncentrat straks overføres fra hætteglasset til infusionsposen.

Efter fortynding skal infusionen være afsluttet inden for 24 timer. Lægemidlet skal anvendes straks. Hvis Empliciti ikke anvendes straks, kan infusionsvæsken opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i op til 24 timer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Empliciti indeholder**

- Aktivt stof: elotuzumab.  
Et hætteglas indeholder enten 300 mg eller 400 mg elotuzumab.  
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumcitrat (se afsnit 2 “Empliciti indeholder natrium”), citronsyremonohydrat og polysorbat 80.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Empliciti pulver til koncentrat til infusionsvæske (pulver til koncentrat) er hvidt til råhvidt i en hel eller fragmenteret blok i et hætteglas.

Empliciti fås i pakninger med 1 hætteglas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italien

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

Bristol-Myers Squibb S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Nederland**

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

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

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

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**United Kingdom**  
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

-----  
**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

### **Klargøring og administration af Empliciti**

#### **Beregning af dosis**

Beregn dosis (mg) og fastlæg antallet af hætteglas, der er nødvendigt til en dosis (10 mg/kg eller 20 mg/kg), baseret på patientens kropsvægt. Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas for at kunne give patienten den totale dosis.

- Total elotuzumab-dosis i mg svarer til patientens vægt i kg multipliceret med elotuzumab-dosis (10 eller 20 mg/kg).

#### **Rekonstituering af hætteglas**

Hvert Empliciti-hætteglas rekonstitueres aseptisk med en sprøjte af passende størrelse og en 18 gauge kanyler eller mindre som vist i tabel 1. Et mindre tilbagetryk kan forekomme, når vand til injektionsvæsker tilsættes, hvilket anses for normalt.

**Tabel 1: Vejledning i rekonstitution**

Styrke	Mængde vand til injektionsvæsker til rekonstitution	Endeligt volumen af rekonstitueret Empliciti i hætteglasset	Koncentration efter rekonstitution
300 mg hætteglas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hætteglas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Hold hætteglasset lodret og bland koncentratet ved at rotere hætteglasset for at opløse den lyofiliserede blok. Vend herefter hætteglasset på hovedet et par gange for at opløse eventuelt pulver i toppen af hætteglasset eller i proppen. Undgå voldsomme bevægelser, MÅ IKKE OMRYSTES. Det lyofiliserede pulver bør opløses på under 10 minutter.

Når det sidste faste stof er helt opløst, skal det rekonstituerede koncentrat hvile i 5 til 10 minutter. Det rekonstituerede koncentrat er farveløst til let gulligt og klart til meget opaliserende. Før administration skal Empliciti kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning. Kasser koncentratet, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

#### **Klargøring af infusionsvæsken**

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes med natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%) eller 5% glucoseinfusionsvæske for at opnå en færdige koncentration i infusionsvæsken på mellem 1 mg/ml og 6 mg/ml. Volumen af natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%) eller 5% glucoseinfusionsvæske skal justeres, så volumen af infusionsvæsken ikke overstiger 5 ml/kg legemsvægt ved enhver given dosis af Empliciti.

Beregn volumen (ml) af fortyndingsvæsken (enten natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9%) eller 5% glucoseinfusionsvæske) der skal bruges til at klargøre infusionsvæsken til patienten.

Udtag det nødvendige volumen til den beregnede dosis fra hvert hætteglas, op til højst 16 ml fra 400 mg hætteglasset og 12 ml fra 300 mg hætteglasset. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre tilstrækkelig udtageligt volumen.

Overfør de udtagne volumener fra alle hætteglas der er nødvendige ifølge den beregnede dosis for denne patient, til en enkelt infusionspose lavet af polyvinylchlorid eller polyolefin, der indeholder den beregnede volumen fortyndingsvæske. Bland forsigtigt infusionsvæsken ved at bevæge posen manuelt. Må ikke rystes.

Empliciti er kun til engangsbrug. Eventuelle rester i hætteglasset skal bortskaffes.

### Administration

Empliciti-infusionsvæsken skal administreres via et infusionsæt og et sterilt pyrogenfrit filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm) ved hjælp af en automatisk infusionspumpe.

Empliciti-infusionsvæske er kompatibel med:

- PVC- og polyolefinbeholdere
- PVC-infusionsæt
- polyethersulfon og in-line-filter af nylon med en porestørrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

#### *Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg*

Ved en dosis på 10 mg/kg skal Empliciti initieres med en infusionshastighed på 0,5 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 2. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

**Tabel 2: Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg**

Cyklus 1, Dosis 1		Cyklus 1, Dosis 2		Cyklus 1, Dosis 3 og 4 og alle efterfølgende cyklusser
Tidsinterval	Hastighed	Tidsinterval	Hastighed	Hastighed
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*	-	-	

\* Der fortsættes med denne hastighed, indtil infusionen er afsluttet.

#### *Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg*

Ved en dosis på 20 mg/kg skal Empliciti initieres med en infusionshastighed på 3 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 3. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min. Patienter hvor dosis er øget til 5 ml/min ved 10 mg/kg skal hastigheden nedsættes til 3 ml/min ved første infusion ved 20 mg/kg.

**Tabel 3: Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg**

Dosis 1		Dosis 2 og alle efterfølgende doser
Tidsinterval	Hastighed	Hastighed
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

\* Der fortsættes med denne hastighed, indtil infusionen er afsluttet.

Empliciti-infusionsvæsken skal anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°C-8°C og beskyttet mod lys. Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Ud af de i alt 24 timer må infusionsvæsken højst opbevares 8 timer ved 20°C - 25°C og i dagslys. De 8 timer er inklusive administrationsperioden.

**Bortskaffelse**

Eventuelt resterende infusionsvæske må ikke opbevares til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.