

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Empliciti 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Empliciti 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Empliciti 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 300 mg d'élotuzumab*.

Empliciti 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 400 mg d'élotuzumab.

Après reconstitution, chaque mL de solution à diluer contient 25 mg d'élotuzumab.

* Elotuzumab est produit à partir d'une lignée de cellules NS0 par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

La poudre est un lyophilisat entier ou fragmenté blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Empliciti est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Empliciti est indiqué en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par élotuzumab doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple.

Prémédication pour la prévention de la réaction à la perfusion

Les patients doivent recevoir les prémédications suivantes 45-90 minutes avant la perfusion d'Empliciti (voir rubrique 4.4) :

- Dexaméthasone 8 mg par voie intraveineuse

- Antagoniste H1 : diphenhydramine (25-50 mg par voie orale ou par voie intraveineuse) ou un antagoniste H1 équivalent.
- Antagoniste H2 : ranitidine (50 mg par voie intraveineuse ou 150 mg par voie orale) ou un antagoniste H2 équivalent.
- Paracétamol (650-1000 mg par voie orale).

Prise en charge de la réaction à la perfusion

Si une réaction à la perfusion de Grade ≥ 2 se produit pendant l'administration d'Empliciti, la perfusion doit être interrompue. Dès la résolution à un Grade ≤ 1 , Empliciti doit être repris à un débit de 0,5 mL/min et peut être augmenté graduellement de 0,5 mL/min toutes les 30 minutes tant que la tolérance du patient le permet jusqu'au débit auquel s'était produit la réaction à la perfusion. S'il n'y a pas de réapparition de la réaction à la perfusion, l'augmentation peut être poursuivie (voir Tableaux 3 et 4).

Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, les signes vitaux doivent être surveillés toutes les 30 minutes pendant 2 heures après la fin de la perfusion d'Empliciti. Si la réaction à la perfusion se reproduit, la perfusion d'Empliciti doit être arrêtée et ne pas être reprise le même jour (voir rubrique 4.4). Les réactions à la perfusion très sévères (Grade ≥ 3) peuvent nécessiter l'arrêt définitif du traitement par Empliciti et un traitement d'urgence.

Posologie d'administration en association au lénalidomide et à la dexaméthasone

La durée de chaque cycle de traitement est de 28 jours, consultez le Tableau 1 pour voir le schéma posologique.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable.

La dose recommandée d'Empliciti est de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse chaque semaine, aux jours 1, 8, 15 et 22 pour les deux premiers cycles de traitement et puis toutes les 2 semaines aux jours 1 et 15.

La dose recommandée de lénalidomide est de 25 mg une fois par jour par voie orale aux jours 1 à 21 des cycles répétés de 28 jours, et au moins 2 h après la perfusion d'Empliciti quand ils sont administrés le même jour.

L'administration de dexaméthasone est la suivante:

- Les jours auxquels Empliciti est administré, la dexaméthasone doit être prise à la dose de 28 mg une fois par jour par voie orale entre 3 et 24 heures avant Empliciti plus 8 mg par voie intraveineuse entre 45 et 90 minutes avant Empliciti aux jours 1, 8, 15 et 22 des cycles répétés de 28 jours.
- Les jours auxquels Empliciti n'est pas administré mais une dose de dexaméthasone est planifiée (Jours 8 et 22 du cycle 3 et tous les cycles suivants), la dexaméthasone doit être prise à la dose de 40 mg par voie orale.

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé pour Empliciti en association au lénalidomide et la dexaméthasone

Cycle	Cycles 1 & 2 (de 28 jours)				Cycles 3 et + (de 28 jours)			
Jour du Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22
Prémédication	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) par voie intraveineuse	10	10	10	10	10		10	
Léналidomide (25 mg) par voie orale	Jours 1 à 21				Jours 1 à 21			
Dexaméthasone (mg) par voie orale	28	28	28	28	28	40	28	40
Jour du Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22

Pour des informations supplémentaires concernant le lénalidomide et la dexaméthasone, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Posologie d'administration en association au pomalidomide et à la dexaméthasone

La durée de chaque cycle de traitement est de 28 jours, consultez le Tableau 2 pour voir le schéma posologique.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La dose recommandée d'Empliciti est de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse chaque semaine aux jours 1, 8, 15 et 22 pour les deux premiers cycles de traitement et puis de 20 mg/kg administrés le jour 1 de chaque cycle de traitement par la suite.

La dose recommandée de pomalidomide est de 4 mg une fois par jour par voie orale aux jours 1 à 21 des cycles répétés de 28 jours, et au moins 2 heures après la perfusion d'Empliciti quand ils sont administrés le même jour.

L'administration de dexaméthasone est la suivante :

- Les jours auxquels Empliciti est administré, pour les patients âgés de ≤ 75 ans, la dexaméthasone doit être prise à la dose de 28 mg par voie orale entre 3 et 24 heures avant Empliciti, plus 8 mg par voie intraveineuse entre 45 et 90 minutes avant Empliciti et, pour les patients âgés de > 75 ans, la dexaméthasone doit être prise à la dose de 8 mg par voie orale entre 3 et 24 heures avant Empliciti plus 8 mg par voie intraveineuse entre 45 et 90 minutes avant Empliciti.
- Les jours auxquels Empliciti n'est pas administré mais une dose de dexaméthasone est planifiée (Jours 8, 15 et 22 du cycle 3 et de tous les cycles suivants), la dexaméthasone doit être prise à la dose de 40 mg par voie orale chez les patients âgés de ≤ 75 ans et de 20 mg par voie orale chez les patients âgés de > 75 ans.

Tableau 2 : Schéma posologique recommandé pour Empliciti en association au pomalidomide et à la dexaméthasone

Cycle	Cycles 1 & 2 (de 28 jours)				Cycles 3 et + (de 28 jours)			
Jour du cycle	1	8	15	22	1	8	15	22
Prémédication	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg) par voie intraveineuse	10	10	10	10	20			
Pomalidomide (4 mg) par voie orale	Jours 1 à 21				Jours 1 à 21			
Dexaméthasone (mg) par voie intraveineuse	8	8	8	8	8			

Cycle	Cycles 1 & 2 (de 28 jours)				Cycles 3 et + (de 28 jours)			
Dexaméthasone (mg) par voie orale ≤ 75 ans	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexaméthasone (mg) par voie orale > 75 years old	8	8	8	8	8	20	20	20
Jour du cycle	1	8	15	22	1	8	15	22

Pour des informations supplémentaires concernant le pomalidomide et la dexaméthasone, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Voir Mode d'administration ci-dessous pour les instructions relatives aux débits de perfusion.

Retard de prise, interruption, ou arrêt définitif

Si la prise d'un des médicaments du traitement est retardée, interrompue, ou arrêtée définitivement, le traitement avec les autres médicaments peut être poursuivi comme planifié. Cependant, si la prise de la dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse est retardée ou arrêtée définitivement, l'administration d'Empliciti doit être basée sur l'évaluation clinique (ex : risque d'hypersensibilité) (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Empliciti dans la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple.

Personnes âgées

Aucun ajustement de posologie n'est requis pour Empliciti chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2). Les données sur l'efficacité et la sécurité d'Empliciti chez les patients ≥ 85 ans sont très limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'Empliciti n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr = 60 - 89 mL/min), modérée (ClCr = 30 - 59 mL/min), sévère (ClCr < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'Empliciti n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale [BT] \leq à la limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT > LSN ou la BT < 1 à 1,5 x LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT). Empliciti n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT > 1,5 à 3 x LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) ou sévère (BT > 3 x LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Empliciti doit être administré uniquement par voie intraveineuse.

Débit de perfusion pour Empliciti 10 mg/kg

L'administration de la solution reconstituée et diluée doit être initiée au débit de perfusion de 0,5 mL/min. Si la perfusion est bien tolérée le débit de perfusion peut être augmenté par palier tels que décrits dans le Tableau 3. Le débit maximal de perfusion ne doit pas excéder 5 mL/min.

Tableau 3 : Débit de perfusion d'Empliciti 10 mg/kg

Cycle 1, Dose 1		Cycle 1, Dose 2		Cycle 1, Dose 3 et 4 et tous les Cycles suivants
Intervalle de temps	Débit	Intervalle de temps	Débit	Débit
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*	-	-	

* Continuer à ce débit jusqu'à la fin de la perfusion.

Débit de perfusion pour Empliciti 20 mg/kg

L'administration de la solution reconstituée et diluée doit être initiée au débit de perfusion de 3 mL/min. Si la perfusion est bien tolérée le débit de perfusion peut être augmenté par palier tels que décrits dans le Tableau 4. Le débit de maximal de perfusion ne doit pas excéder 5 mL/min. Pour les patients dont le débit de perfusion est passé à 5 mL/min pour la dose de 10 mg/kg, il faut réduire le débit à 3 mL/min lors de la première perfusion de la dose de 20 mg/kg.

Tableau 4 : Débit de perfusion pour Empliciti 20 mg/kg

Dose 1		Dose 2 et toutes les doses suivantes
Intervalle de temps	Débit	Débit
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Poursuivez à ce débit jusqu'à la fin de la perfusion.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution d'Empliciti avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de tous les médicaments utilisés en association avec Empliciti doit être consulté avant de débiter le traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réaction à la perfusion

Des réactions à la perfusion ont été rapportées chez des patients recevant élotuzumab (voir rubrique 4.8).

Une prémédication par la dexaméthasone, un antagoniste H1, un antagoniste H2 et du paracétamol doit être administrée avant la perfusion d'Empliciti (voir rubrique 4.2 Prémédication). Le taux de réactions à la perfusion était bien plus élevé chez les patients qui n'étaient pas prémédiqués.

Si l'un des symptômes de réaction à la perfusion atteint un Grade ≥ 2 , la perfusion d'Empliciti doit être interrompue et des mesures médicales et de support appropriées doivent être instaurées. Les signes vitaux doivent être surveillés toutes les 30 minutes pendant 2 heures après la fin de la perfusion d'Empliciti. Après résolution de la réaction (symptômes de Grade ≤ 1), Empliciti peut être repris au débit de perfusion initial de 0,5 mL/min. Si les symptômes ne réapparaissent pas, le débit de perfusion peut être graduellement augmenté toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 5 mL par minute (voir rubrique 4.2 Mode d'administration).

Les réactions à la perfusion d'intensité très sévères peuvent nécessiter l'arrêt définitif du traitement par Empliciti et l'instauration d'un traitement d'urgence. Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère ou modérée peuvent recevoir Empliciti à un débit de perfusion réduit et sous surveillance étroite (voir rubrique 4.2 Mode d'administration).

Conditions d'utilisation des médicaments utilisés avec Empliciti.

Empliciti est utilisé en association à d'autres médicaments ; par conséquent, les conditions d'utilisation s'appliquent aussi lorsque ces médicaments sont associés à d'autres thérapies. Le Résumé des Caractéristiques du Produit de tous les médicaments utilisés en association avec Empliciti doit être consulté avant de débiter le traitement.

Infections

Dans les essais cliniques chez les patients présentant un myélome multiple, l'incidence de toutes les infections, incluant la pneumonie, étaient plus élevées chez les patients traités par Empliciti (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés et les infections prises en charge par un traitement standard.

Seconds cancers primitifs (SCP)

Dans l'essai clinique mené chez les patients présentant un myélome multiple qui comparait le traitement par Empliciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone à un traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone (Etude CA204004), l'incidence des SCP, et particulièrement des tumeurs solides et cancer cutané autre que le mélanome, était plus élevée chez les patients traités par Empliciti (voir rubrique 4.8). Les SCPs sont connus pour être associés à l'exposition au lénalidomide, qui était étendue chez les patients traités par Empliciti en association au lénalidomide et la dexaméthasone versus le lénalidomide et la dexaméthasone. Le taux de cancers hématologiques était le même entre les deux bras de traitement. Les patients doivent être surveillés pour déceler le développement d'un SCP.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique n'a été réalisée. Empliciti, en tant qu'anticorps monoclonal humanisé, ne devrait pas être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant des médicaments, il n'est pas attendu que l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par des médicaments co-administrés affecte la pharmacocinétique d'Empliciti.

Empliciti peut être détecté par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et par les tests d'immunofixation du sérum chez les patients présentant un myélome et pourrait interférer avec une classification de réponse correcte. La présence d'élotuzumab dans le sérum des patients peut entraîner un petit pic dans la région gamma précoce de l'EPS correspondant aux IgGκ sur le test d'immunofixation du sérum. Cette interférence peut impacter la détermination de la réponse complète et possiblement de la rechute après une réponse complète chez les patients présentant une protéine de myélome IgG kappa.

En cas de détection de pics supplémentaires sur immunofixation, la possibilité d'une gammopathie biclonale doit être exclue.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de tous les médicaments utilisés en association avec Empliciti doit être consulté avant de débiter le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer/Contraception masculine et féminine

Empliciti ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si la condition clinique de la femme nécessite un traitement avec élotuzumab. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser des mesures de contraception efficace pendant et 180 jours suivant le traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de contraception efficace.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation d'élotuzumab chez la femme enceinte. Elotuzumab est pris en association au lénalidomide qui est contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune donnée évaluant la toxicité sur la reproduction chez l'animal n'est disponible par manque de modèle animal adéquat. Empliciti ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si la situation clinique de la femme exige un traitement par élotuzumab.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament utilisé en association avec Empliciti doit être consulté avant de débiter le traitement. Quand Empliciti est utilisé avec le lénalidomide ou le pomalidomide, il existe un risque délétère pour le fœtus, incluant un risque d'anomalies congénitales graves potentiellement létales chez l'enfant à naître, associé à ces médicaments et il est nécessaire de suivre les recommandations afin d'éviter une grossesse, ceci inclut la réalisation de tests de grossesse et la mise en place d'une contraception. Le lénalidomide et le pomalidomide sont présents dans le sang et le sperme des patients recevant le médicament. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour les recommandations relatives à la contraception en raison de la présence et de la transmission dans le sperme ainsi que pour plus de détails. Les patients recevant Empliciti en association au lénalidomide ou au pomalidomide doivent suivre le programme de prévention de la grossesse respectivement du lénalidomide ou du pomalidomide.

Allaitement

Il n'est pas attendu qu'élotuzumab soit excrété dans le lait maternel. Elotuzumab sera utilisé en association au lénalidomide ou au pomalidomide et l'allaitement doit être interrompu en raison de l'utilisation du lénalidomide ou du pomalidomide.

Fertilité

Aucune étude évaluant les effets d'élotuzumab sur la fertilité n'a été réalisée. Par conséquent, l'effet d'élotuzumab sur la fertilité masculine et féminine est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base des effets indésirables rapportés, Empliciti ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients présentant des réactions à la perfusion de ne pas conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à l'atténuation des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité d'élotuzumab ont été évaluées chez un total de 682 patients présentant un myélome multiple ayant reçu élotuzumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (451 patients) ou au bortézomib et à la dexaméthasone (103 patients) ou au pomalidomide et à la dexaméthasone (128 patients) au travers de 8 études cliniques dont les données ont été agrégées. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

L'effet indésirable le plus grave pouvant survenir au cours du traitement par élotuzumab est la pneumonie.

Les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez > 10% des patients) avec un traitement par élotuzumab ont été réactions liées à la perfusion, diarrhée, zona, nasopharyngite, toux, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, lymphopénie et perte de poids.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez 682 patients présentant un myélome multiple qui étaient traités par élotuzumab dans 8 essais cliniques sont présentés dans le Tableau 5.

Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à

< 1/100) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients présentant un myélome multiple traités par Emlipiciti

Classe de système d'organe	Effets indésirables	Fréquence globale	Fréquence des Grades 3/4
<i>Infections et infestations</i>	Zona ^a	Fréquent	Peu fréquent
	Nasopharyngite	Très fréquent	Non rapporté
	Pneumonie ^b	Très fréquent	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Lymphopénie ^c	Très fréquent	Fréquent
	Leucopénie	Fréquent	Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réaction Anaphylactique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hypersensibilité	Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	Humeur altérée	Fréquent	Non rapporté
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
	Hypoesthésie	Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	Thrombose veineuse profonde	Fréquent	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Toux ^d	Très fréquent	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Fréquent	Non rapporté
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Sueurs nocturnes	Fréquent	Non rapporté
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Douleur thoracique	Fréquent	Fréquent
	Fatigue	Très fréquent	Fréquent
	Fièvre	Très fréquent	Fréquent
<i>Investigations</i>	Perte de poids	Très fréquent	Peu fréquent
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Réaction liée à la perfusion	Fréquent	Peu fréquent

^a Le terme zona regroupe les termes suivants : zona, herpès oral et infection par le virus de l'herpès.

^b Le terme pneumonie regroupe les termes suivants : pneumonie, pneumonie atypique, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique, pneumonie virale (virus influenza) et pneumonie à pneumocoque.

^c Le terme de lymphopénie inclut les termes suivants : lymphopénie et diminution de la numération des lymphocytes.

^d Le terme toux inclut les termes suivants : toux, toux productive et syndrome de toux ayant pour origine les voies aériennes supérieures.

L'incidence des effets indésirables ajustés selon l'exposition (tous Grades et Grades 3/4) dans l'Etude CA204004, un essai clinique mené chez des patients présentant un myélome multiple comparant un traitement par Emlipiciti associé au lénalidomide et la dexaméthasone (N = 318) par rapport à un traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone (N = 317), est présenté dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Taux des effets indésirables ajustés selon l'exposition dans l'étude CA204004 chez les patients traités par Empliciti versus lénalidomide et dexaméthasone [inclus des événements multiples chez tous les patients traités]

Effet indésirable	Empliciti + Léналidomide et Dexaméthasone N = 318				Léналidomide et Dexaméthasone N = 317			
	Tous grades		Grade 3/4		Tous grades		Grade 3/4	
	Nombre d'événements	Taux (taux d'incidence /100 patient années)	Nombre d'événements	Taux (taux d'incidence /100 patient années)	Nombre d'événements	Taux (taux d'incidence /100 patient années)	Nombre d'événements	Taux (taux d'incidence /100 patient années)
Diarrhée	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Fièvre	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Fatigue	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Toux ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasopharyngite	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infection des voies respiratoires supérieures	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymphopénie ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Céphalées	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonie ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leucopénie	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Zona ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Douleur oropharyngée	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Perte de poids	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Sueurs nocturnes	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Douleur thoracique	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Thrombose veineuse profonde	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7

Hypoesthésie	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Altération de l'humeur	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Hypersensibilité	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Le terme toux inclut les termes suivants : toux, toux productive, syndrome de toux ayant pour origine les voies aériennes supérieures

^b Le terme lymphopénie inclut les termes suivants : lymphopénie et diminution de la numération des lymphocytes.

^c Le terme pneumonie regroupe les termes suivants : pneumonie, pneumonie atypique, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique, pneumonie virale (virus influenza) et pneumonie à pneumocoque.

^d Le terme zona regroupe les termes suivants : zona, herpes oral, et infection par le virus de l'herpès.

L'incidence des effets indésirables ajustés selon l'exposition (tous Grades et Grades 3/4) dans l'étude CA204125, un essai clinique mené chez des patients présentant un myélome multiple comparant un traitement par Emlipicti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60) par rapport à un traitement par le pomalidomide et la dexaméthasone (N = 55), est présentée au Tableau 7.

Tableau 7 : Incidence des taux d'effets indésirables ajustés selon l'exposition dans l'étude CA204125 pour les patients traités par Emlipiciti versus patients traités par pomalidomide et dexaméthasone [inclus des événements multiples chez tous les patients traités]

Effet indésirable	Emlipiciti + Pomalidomide et Dexaméthasone N = 60				Pomalidomide et Dexaméthasone N = 55			
	Tous grades		Grade 3/4		Tous grades		Grade 3/4	
	Nombre d'évènements	Taux (taux d'incidence /100 patients années)	Nombre d'évènements	Taux (taux d'incidence /100 patients années)	Nombre d'évènements	Taux (taux d'incidence /100 patients années)	Nombre d'évènements	Taux (taux d'incidence /100 patients années)
Toux ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Rhinopharyngite	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infection des voies aériennes supérieures	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leucopénie	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymphopénie ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonie ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Zona ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Réaction liée à la perfusion	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Douleur thoracique	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Sueurs nocturnes	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypoesthésie	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Troubles de l'humeur	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^aLe terme toux englobe les termes suivants : toux, toux productive et syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

^bLe terme lymphopénie englobe les termes suivants : lymphopénie et diminution de la numération lymphocytaire.

^cLe terme pneumonie regroupe les termes suivants : pneumonie, pneumonie atypique, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique, pneumonie grippale et pneumonie pneumococcique.

^dLe terme zona regroupe les termes suivants : zona, herpes oral, et infection par le virus de l'herpès.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions à la perfusion

Dans les essais cliniques chez des patients présentant un myélome multiple, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez environ 10% des patients prémédiqués traités par Emlipiciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone (N = 318) et 3 % des patients ayant reçu une prémédication et

traités par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60) (voir rubrique 4.4). Le taux de réactions à la perfusion d'intensité légère à modérée était > 50% chez les patients qui n'étaient pas prémédiqués. Toutes les notifications de réactions à la perfusion étaient ≤ Grade 3. Les réactions à la perfusion de Grade 3 sont survenues chez 1% des patients. Dans l'étude CA204004, les symptômes les plus fréquents de réaction à la perfusion incluaient : fièvre, frissons et hypertension artérielle. Cinq pour cent (5%) des patients ont nécessité une interruption de l'administration d'Empliciti pendant une durée médiane de 25 minutes du fait d'une réaction à la perfusion, et 1% des patients ont arrêté leur traitement à cause des réactions à la perfusion. Parmi les patients qui ont présentés une réaction à la perfusion, 70% (20/33) ont eu la réaction au cours de la première dose. Dans l'étude CA204125, toutes les réactions à la perfusion rapportées se sont produites au cours du premier cycle de traitement et étaient ≤ Grade 2.

Infections

L'incidence des infections, incluant la pneumonie, était plus élevée avec le traitement par Empliciti qu'avec le contrôle (voir rubrique 4.4). Dans l'essai clinique mené chez des patients présentant un myélome multiple (Etude CA204004), des infections ont été rapportées chez 81,4% des patients dans le bras Empliciti associé au légalidomide et à la dexaméthasone (N = 318) et 74,4% dans le bras légalidomide et dexaméthasone (N = 317). Des infections de Grade 3-4 ont été relevées chez 28% et 24,3% des patients traités par Empliciti associé au légalidomide et à la dexaméthasone et ceux traités par le légalidomide et la dexaméthasone, respectivement. Les infections fatales ont été peu fréquentes et ont été rapportées chez 2,5% des patients traités par Empliciti associé au légalidomide et à la dexaméthasone et 2,2% des patients traités par le légalidomide et la dexaméthasone. L'incidence de pneumonie était plus élevée dans le bras Empliciti associée au légalidomide et à la dexaméthasone par rapport au bras légalidomide et dexaméthasone rapportée à 15,1% versus 11,7% avec une issue fatale dans 0,6% versus 0%, respectivement.

Dans un essai clinique portant sur des patients atteints de myélome multiple (CA204125), des infections ont été rapportées chez 65 % des patients du bras Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60) et 65,5 % du bras pomalidomide et dexaméthasone (N = 55). Des infections de Grade 3-4 ont été observées respectivement chez 13,3 % et 21,8 % des patients traités par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone, et par pomalidomide et dexaméthasone. Les infections fatales (infections de grade 5) ont été observées chez 5 % des patients traités par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone, et chez 3,6 % des patients traités par pomalidomide et dexaméthasone.

Cancers Primitifs Secondaires

L'incidence des CPS était plus importante sous Empliciti qu'avec le contrôle (voir rubrique 4.4). Dans l'essai clinique mené chez des patients présentant un myélome multiple (Etude CA204004), des CPS invasifs ont été observés chez 6,9% des patients traités par Empliciti associés au légalidomide et la dexaméthasone (N = 318) et 4,1% des patients traités par le légalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Les Cancers Primitifs Secondaires sont connus pour être associés à une exposition au légalidomide qui était étendue chez les patients traités par Empliciti associé au légalidomide et à la dexaméthasone versus ceux traités par le légalidomide et la dexaméthasone. Les taux d'hémopathies malignes étaient les mêmes entre les deux bras de traitements (1,6%). Des tumeurs solides ont été rapportées chez 2,5% et 1,9% des patients traités par Empliciti en association au légalidomide et la dexaméthasone et ceux traités par le légalidomide et la dexaméthasone, respectivement. Un cancer cutané de type non-mélanome a été rapporté chez 3,1% et 1,6% des patients traités par Empliciti en association au légalidomide et la dexaméthasone et ceux traités par le légalidomide et la dexaméthasone, respectivement.

Aucun événement de CPS n'a été rapporté chez les patients du bras de l'étude traité par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60), et 1 événement (1,8 %) chez les patients du bras traité par pomalidomide et dexaméthasone (N = 55) dans l'étude CA204125.

Thrombose veineuse profonde

Dans un essai clinique mené chez des patients présentant un myélome multiple (Etude CA204004), des thromboses veineuses profondes ont été rapportées chez 7,2% des patients traités par Empliciti en

association au lénalidomide et la dexaméthasone (N = 318) et chez 3,8% des patients traités par le lénalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Parmi les patients traités par de l'aspirine, des thromboses veineuses profondes ont été rapportées chez 4,1% des patients traités par Empliciti en association au lénalidomide et la dexaméthasone (E-Ld) et chez 1,4 % des patients traités par le lénalidomide et la dexaméthasone (Ld). Les taux de thromboses veineuses profondes observés entre les bras de traitement étaient similaires pour les patients ayant reçu une prophylaxie avec de l'héparine de bas poids moléculaire (2,2% dans les deux bras de traitement), et pour les patients ayant reçu des antagonistes de vitamine K, les taux étaient de 0% pour les patients traités avec E-Ld et 6,7% pour les patients traités avec Ld.

Immunogénicité

Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque potentiel d'immunogénicité à Empliciti. Parmi les 390 patients traités par Empliciti au travers de quatre études cliniques et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 72 patients (18,5%) étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicaments émergents suite au traitement par dosage électrochimiluminescent (ECL). Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 19 des 299 patients de l'Etude CA204004. Chez la majorité des patients, l'immunogénicité est survenue au début du traitement et était transitoire avec une résolution sous 2 à 4 mois. Il n'a pas été mis en évidence d'altération du profil pharmacocinétique, de l'efficacité ou du profil de toxicité associé au développement d'anticorps anti-médicament sur la base des analyses pharmacocinétiques de la population et des réponses à l'exposition.

Sur les 53 patients traités par Empliciti dans l'étude CA204125 et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicaments, 19 patients (36 %) ont été testés positifs, dont 1 patient a été testé positif de manière persistante, aux anticorps anti-médicaments survenant en cours de traitement avec un dosage ECL. Sur ces 19 patients, des anticorps anti-médicaments ont été observés au cours des 2 premiers mois de l'instauration du traitement par Empliciti. Les anticorps anti-médicaments ont disparu après 2 à 3 mois chez 18 (95 %) de ces 19 patients. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 2 des 53 patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage de 23,3 mg/kg d'élotuzumab en association au lénalidomide et la dexaméthasone a été rapporté chez un patient. Le patient n'a pas eu de symptômes, il n'a pas été nécessaire de mettre en place un traitement pour le surdosage et le patient a été capable de continuer le traitement par élotuzumab.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou de symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux. Code ATC : L01XC23.

Mécanisme d'action

Elotuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 immuno-stimulateur humanisé, qui cible spécifiquement la protéine SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7). Le

SLAMF7 est exprimé de manière élevée sur les cellules du myélome multiple indépendantes d'anomalies cytogénétiques. Le SLAMF7 est aussi exprimé sur les cellules natural killer (NK), les plasmocytes sains et d'autres cellules immunitaires incluant certains sous-groupes de cellules T, monocytes, cellules B, macrophages et cellules dendritiques plasmacytoïdes, mais n'est pas détecté sur les tissus solides normaux ou les cellules souches hématopoïétiques.

Elotuzumab active directement les cellules natural killer à la fois via la voie du SLAMF7 et via les récepteurs Fc améliorant l'activité anti-myélome *in vitro*. Elotuzumab cible également SLAMF7 sur les cellules myélomateuses et par des interactions avec les récepteurs Fc sur des cellules immunitaires spécifiques, il favorise la mort des cellules du myélome via un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) à médiation par les cellules NK et phagocytose cellulaire dépendant des anticorps à médiation par macrophages (ADCP). Dans les modèles non cliniques, élotuzumab a démontré une activité synergique quand il est utilisé en association au lénalidomide, au pomalidomide ou au bortézomib.

Efficacité et sécurité cliniques

Empliciti en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (CA204004)

CA204004 est une étude randomisée, en ouvert, qui a été conduite pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'Empliciti en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (E-Ld) chez des patients présentant un myélome multiple ayant reçus de un à trois traitements antérieurs. Tous les patients présentaient une progression à la suite de leur traitement le plus récent. Les patients réfractaires au lénalidomide ont été exclus et 6% des patients avaient déjà reçu un traitement par le lénalidomide. Les patients devaient récupérer après une greffe au moins 12 semaines à partir d'une greffe de cellules souches (GCS) autologues, et 16 semaines à partir d'une GCS allogénique. Les patients atteints d'une amylose cardiaque ou d'une leucémie des cellules plasmiques ont été exclus de cette étude.

Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit Empliciti en association au lénalidomide et à la dexaméthasone soit le lénalidomide et la dexaméthasone (Ld). Le traitement a été administré par cycles de 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Elotuzumab 10 mg/kg a été administré par voie intraveineuse chaque semaine pendant les 2 premiers cycles et toutes les 2 semaines par la suite. Avant la perfusion d'Empliciti, la dexaméthasone a été administrée en dose divisée : une dose orale de 28 mg et une dose intraveineuse de 8 mg. Dans le groupe contrôle et lors des semaines sans Empliciti, la dexaméthasone 40 mg a été administrée en une dose unique hebdomadaire par voie orale. Le lénalidomide 25 mg a été pris par voie orale une fois par jour pendant les 3 premières semaines de chaque cycle. L'évaluation de la réponse tumorale a été réalisée toutes les 4 semaines.

Un total de 646 patients a été randomisé afin de recevoir le traitement : 321 par Empliciti en association au lénalidomide et à la dexaméthasone et 325 par le lénalidomide et la dexaméthasone.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 66 ans (intervalle de 37 à 91 ans) ; 57% des patients étaient âgés de plus de 65 ans ; 60% des patients étaient des hommes ; la population d'origine ethnique caucasienne représentait 84% de la population de l'étude, la population d'origine ethnique asiatique 10%, et la population d'origine ethnique africaine 4%. Le stade de la maladie selon le système de classification internationale (ISS) était de I chez 43% des patients, de II chez 32% et de III chez 21%. Les catégories à haut risque cytogénétique de del17p et t(4 ;14) étaient présentes chez 32% et 9% des patients, respectivement. Le nombre moyen de traitements antérieurs était de 2. Trente-cinq pour cent (35%) des patients étaient réfractaires (progression durant le dernier traitement ou au cours des 60 jours suivant le dernier traitement) et 65% étaient en rechute (progression après 60 jours du dernier traitement). Les traitements précédents incluaient : greffe de cellules souches (55%), bortézomib (70%), melphalan (65%), thalidomide (48%) et lénalidomide (6%).

Les critères principaux d'évaluation, la survie sans progression (SSP), évaluée par le hazard ratio, et le taux de réponse globale (TRG), ont été déterminés sur la base des évaluations faites en aveugle par un Comité d'Évaluation Indépendant (CEI). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 8 et

la Figure 1. Le nombre médian de cycles était 19 dans le bras Empliciti et de 14 dans le bras comparateur.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'Etude CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
SSP (ITT)		
Hazard Ratio [IC à 97,61%]	0,68 [0,55, 0,85]	
Test du log-rank stratifié valeur-p ^a	0,0001	
Taux de SSP à 1 an (%) [IC à 95%]	68 [63 ; 73]	56 [50; 61]
Taux de SSP à 2 ans (%) [IC à 95%]	39 [34 ; 45]	26 [21; 31]
Taux de SSP à 3 ans ^b (%) [IC à 95%]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
SSP médiane en mois [IC à 95%]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Réponse		
Réponse globale (RG) ^c n (%) [IC à 95%]	252 (78,5) [73,6 ; 82,9]	213 (65,5) [60,1 ; 70,7]
valeur p ^d	0,0002	
Réponse Complète (RC + RCs) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Très Bonne Réponse Partielle (TBRP) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Réponse Partielle (RR/RP) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Réponse Combinée (RC+RCs+TBRP) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Survie Globale^g		
Hazard Ratio [IC à 95%]	0,77 [0,61; 0,97]	
Test du log-rank stratifié valeur p	0,0257 ^h	
SG médiane en mois [IC à 95%]	43,7 [40,34 ; NE]	39,6 [33,25 ; NE]

^a valeur p basée sur le test log-rang stratifié par les B2 microglobulines (< 3,5 mg/L versus ≥ 3,5 mg/L), nombre de lignes de traitement antérieures (1 versus 2 ou 3) et thérapie immunomodulatrice antérieure (aucune versus thalidomide seul versus autre).

^b Une analyse pré-spécifiée pour le taux de SSP à 3 ans a été réalisée après une durée minimale de suivi de 33 mois.

^c Critère EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).

^d valeur p basée sur le test chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par les B2 microglobulines (<3,5 mg/L versus ≥ 3,5 mg/L), nombre de lignes de traitement antérieures (1 versus 2 ou 3) et thérapie immunomodulatrice antérieure (aucune versus thalidomide seul versus autre).

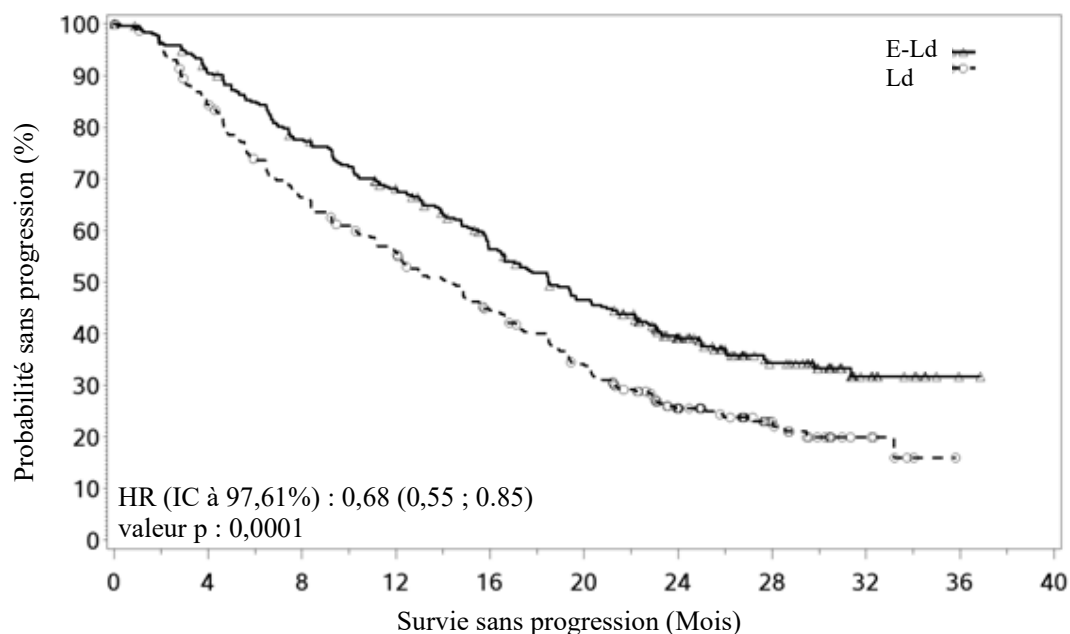
^e Réponse complète (RC) + réponse complète stringente (RCs)

^f Les taux de réponse complète dans le groupe Empliciti peuvent être sous-estimés à cause d'une interférence entre l'anticorps monoclonal élotuzumab et le test d'immunofixation et l'électrophorèse des protéines sériques.

^g Une analyse intermédiaire pré-spécifiée de la SG a été réalisée sur la base d'une durée minimale de suivi de 35,4 mois.

^h Dans l'analyse intermédiaire de la SG, la limite de SG pour l'arrêt prématuré de l'étude définie par le protocole n'a pas été atteinte (p ≤ 0,014).

Figure 1 : Survie sans progression dans l'étude CA204004



Nombre de sujets à risque

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

Les améliorations de SSP observées étaient homogènes dans tous les sous-groupes quel que soit l'âge (< 65 ans versus ≥ 65 ans), le statut du risque, la présence ou absence de catégories cytogénétiques del17p ou t(4;14), le stade de la maladie (ISS), le nombre de traitements antérieurs, l'exposition immunomodulatrice antérieure, l'exposition antérieure au bortézomib, l'état de rechute ou réfractaire, ou la fonction rénale tel que décrit dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité des sous-ensembles dans l'étude CA204004

Description du sous-ensemble	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [IC à 95%] à 95%]
	SSP médiane (mois) [IC à 95%]	SSP médiane (mois) [IC à 95%]	
Age			
< 65 ans.	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 ans.	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Facteurs de risque			
Risque élevé	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Risque standard	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Catégorie cytogénétique			
Présence de del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Absence de del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Présence de t(4 ;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Absence de t(4 ;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Stade de la maladie (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]

Traitements antérieurs

Ligne de traitement antérieure = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Ligne de traitement antérieure = 2 ou 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Exposition antérieure au thalidomide	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Pas d'exposition antérieure immunomodulatoire	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Exposition antérieure au bortézomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Pas d'exposition antérieure au bortézomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]

Réponse au traitement

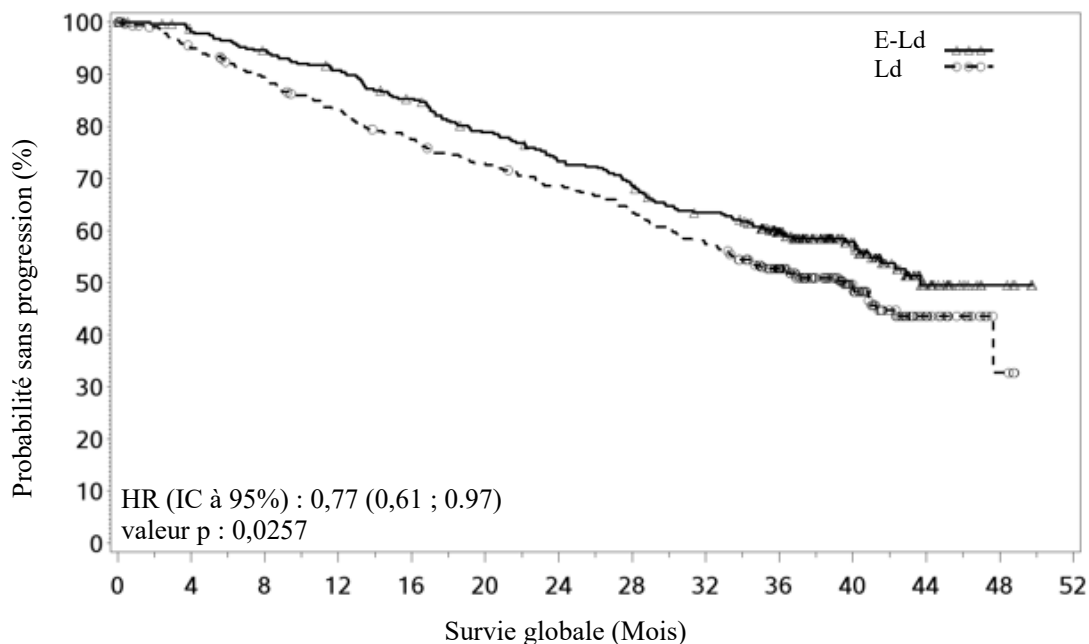
Rechute	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Réfractaire	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]

Fonction rénale

ClCr de base < 60 mL/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
ClCr de base ≥ 60 mL/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans avec un traitement par Emlipici associé au lénalidomide et la dexaméthasone étaient de 91%, 73% et 60% respectivement, comparés aux 83%, 69% et 53% respectivement, avec un traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone (Voir Figure 2).

Figure 2 : Survie globale dans l'étude CA204004



Nombre de sujets à risque

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

Emlipici en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (CA204125)

CA204125 est une étude randomisée, en ouvert, menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Emlipici en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (E-Pd) chez des patients atteints

d'un myélome multiple réfractaire ou en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP), et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou dans les 60 jours suivant le dernier traitement. Les patients étaient réfractaires s'ils avaient progressé pendant ou dans les 60 jours suivant le traitement par le lénalidomide et un IP et ou dans les 60 jours suivant leur dernier traitement, ou avaient rechuté et étaient réfractaires s'ils avaient obtenu au moins une réponse partielle au traitement précédent par le lénalidomide et un IP mais qui avait progressé dans les 6 mois et avait développé une maladie évolutive pendant ou 60 jours après la fin du dernier traitement. Les patients présentant une neuropathie périphérique de Grade 2 ou plus ont été exclus des études cliniques portant sur E-Pd.

Un total de 117 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir le traitement : 60 dans le bras élotuzumab en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (E-Pd), et 57 dans le bras pomalidomide et dexaméthasone (Pd). Le traitement a été administré au cours de cycles de 4 semaines (cycle de 28 jours) jusqu'à une progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. L'élotuzumab 10 mg/kg a été administré par voie intraveineuse toutes les semaines pendant les 2 premiers cycles et 20 mg/kg toutes les 4 semaines par la suite.

La dexaméthasone a été administrée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle. Les semaines de la perfusion d'Empliciti, la dexaméthasone était administrée avant Empliciti en dose divisée : sujets âgés ≤ 75 ans à une dose orale de 28 mg et une dose intraveineuse de 8 mg, et sujets âgés > 75 ans à une dose orale de 8 mg et une dose intraveineuse de 8 mg. Les semaines sans perfusion d'Empliciti et dans le groupe témoin, la dexaméthasone était administrée aux sujets âgés ≤ 75 ans à une dose orale de 40 mg, et aux sujets âgés > 75 ans à une dose orale de 20 mg. La réponse tumorale a été évaluée toutes les 4 semaines.

Les caractéristiques démographiques et de référence étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 67 ans (plage de 36 à 81) ; 62 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans ; 57 % des patients étaient de sexe masculin ; les blancs représentaient 77 % de la population de l'étude, les Asiatiques 21 % et les noirs 1 %. Le stade de la maladie selon le système de classification internationale (ISS) était de I chez 50 % des patients, de II chez 38 % et de III chez 12 %. Des anomalies chromosomiques, déterminées par hybridation in situ en fluorescence (FISH) de del(17p), t(4 ;14) et t(14 ;16), ont été observées chez respectivement 5 %, 11 % et 7 % des patients. Onze (9,4 %) patients avaient un myélome à haut risque. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3. Quatre-vingt-sept pour cent (87 %) des patients étaient réfractaires au lénalidomide, 80 % étaient réfractaires à un IP et 70 % étaient réfractaires tant au lénalidomide qu'à un IP. Les traitements antérieurs comprenaient : greffe de cellules souches (55 %), bortézomib (100 %), lénalidomide (99 %), cyclophosphamide (66 %), melphalan (63 %), carfilzomib (21 %), ixazomib (6 %), et daratumumab (3 %).

Le nombre médian de cycles de traitement était de 9 pour le bras E-Pd et de 5 pour le bras Pd. Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères modifiés de l'International Myeloma Working Group (IMWG). La SSP médiane per ITT était de 10,25 mois (IC à 95 % : 5,59 ; NE) dans le bras E-Pd et de 4,67 mois (IC à 95 % : 2,83 ; 7,16) dans le bras Pd. La SSP et le TRG ont également été évalués par le CEI.

Les résultats pour la SSP évaluée par l'investigateur et le CEI sont résumés dans le Tableau 10 (suivi minimum de 9,1 mois). Une courbe de Kaplan Meier de la SSP évaluée par l'investigateur est présentée à la Figure 3.

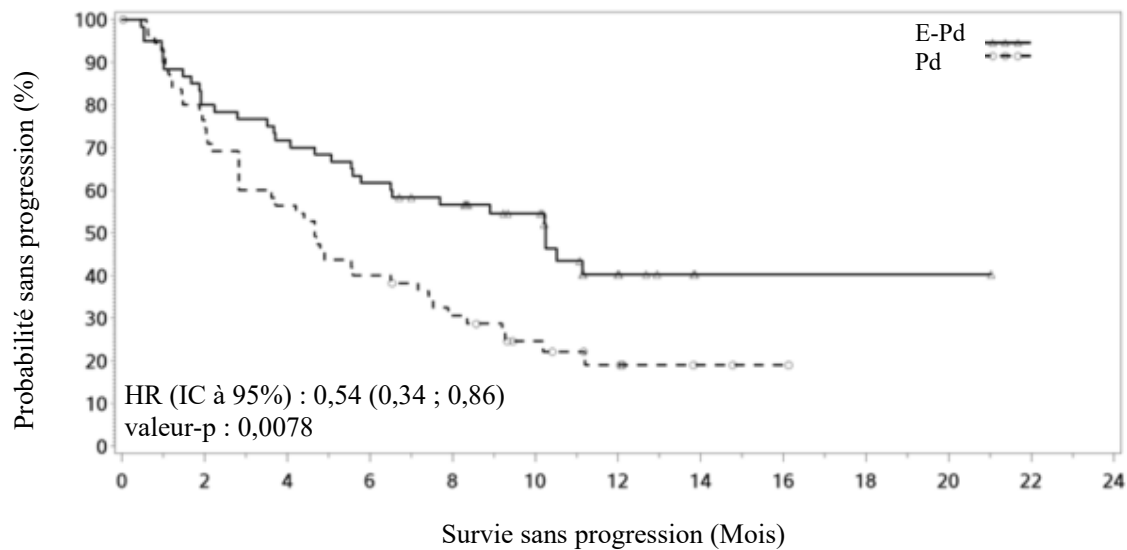
Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'Etude CA204125

	Évalués par l'investigateur		Évalués par le CEI ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
SSP (ITT)				
Risque relatif [IC à 95 %]	0.54 [0.34, 0.86]		0.51 [0.32, 0.82]	

Valeur-p basée sur le test log-rang stratifié ^a	0,0078		0,0043	
SP médiane en mois [IC à 95%]	10,25 [5.59, NE]	4,67 [2.83, 7.16]	10,25 [6.54, NE]	4,70 [2.83,7.62]
Réponse				
Réponse globale (TRG) ^b n (%) [IC à 95%]	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]
valeur-p ^c	0,0029		0,0002	
Réponse Complète (RC + RCs) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Très Bonne Réponse Partielle (TBRP) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Réponse Partielle (RR/RP) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Réponse Combinée (RC+RCs+TBRP) n (%)	12	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

- ^a Valeur p basée sur le test log-rang stratifié par stade de la maladie à l'entrée dans l'étude (Système international de stadification I-II vs III) et le nombre de lignes de traitement antérieures (2-3 vs ≥ 4) lors de la randomisation.
- ^b Critères modifiés de l'International Myeloma Working Group (IMWG).
- ^c valeur-p basée sur le test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par stade de la maladie à l'entrée dans l'étude (Système international de stadification I-II vs III) et le nombre de lignes de traitement antérieures (2-3 vs ≥ 4) lors de la randomisation.
- ^d Réponse complète (RC) + réponse complète stricte (RCs).
- ^e Les taux de réponse complète dans le bras Emlipiciti peuvent être sous-estimés en raison d'une interférence de l'anticorps monoclonal élotuzumab avec le dosage par immunofixation et électrophorèse des protéines sériques.
- ^f L'évaluation du CEI a été effectuée post- hoc.

Figure 3 : Survie sans progression évaluée par l'investigateur dans l'étude CA204125



L'évaluation de la SSP ITT par l'investigateur a été effectuée dans plusieurs sous-groupes, notamment âge (< 65 versus ≥ 65), race, stade ISS, traitements antérieurs, greffe, catégorie de risque, indice ECOG, clairance de la créatinine et anomalies cytogénétiques. Indépendamment du sous-groupe évalué, la SSP était généralement conforme à celle observée dans la population en ITT pour les groupes de traitement. Cependant, les résultats doivent être examinés avec prudence car l'évaluation

de la constance de l'effet dans les différents sous-groupes a été entravée par le nombre très limité de patients inclus dans les différents sous-groupes.

La survie globale (SG) était un critère d'évaluation secondaire important. Les données de SG issues de l'analyse exploratoire n'étaient pas matures à la date limite de recueil des données (29 novembre 2018) avec un suivi minimum de 18,3 mois. Un total de 40 patients (67 %) étaient en vie dans le bras E-Pd et 29 (51 %) dans le bras Pd. La SG médiane n'a pas été atteinte pour le groupe de traitement E-Pd. Le risque relatif et l'IC à 95 % étaient de 0,54 (0,30 ; 0,96).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) d'élotuzumab a été étudiée chez des patients présentant un myélome multiple. Elotuzumab présente une pharmacocinétique non linéaire, la clairance diminuant avec une augmentation des doses de 0,5 à 20 mg/kg.

Absorption

Elotuzumab est administré par voie intraveineuse et par conséquent est immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution

La moyenne géométrique du volume de distribution d'élotuzumab au schéma posologique recommandé en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au pomalidomide et à la dexaméthasone à l'état d'équilibre est de respectivement 5,7 l (CV : 23 %) et 5,6 l (CV : 21 %).

Biotransformation

La voie métabolique d'élotuzumab n'a pas été caractérisée. En tant qu'anticorps monoclonal de type IgG, il est attendu qu'élotuzumab soit dégradé en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques.

Élimination

La moyenne géométrique de la clairance totale d'élotuzumab à 10 mg/kg (en association au lénalidomide et à la dexaméthasone) à l'état d'équilibre est de 0,194 L/jour (CV: 62,9%). A l'arrêt d'élotuzumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone ou en association au pomalidomide et à la dexaméthasone, les concentrations vont diminuer approximativement à 3% (environ 97% éliminés selon l'estimation à 5 demi-vies) de la concentration sérique maximale prévue à l'équilibre pour la population cible en trois mois.

Populations particulières

D'après les analyses de PK utilisant les données de 440 patients, la clairance d'élotuzumab augmente avec l'augmentation de la masse corporelle ce qui est en faveur d'une posologie basée sur le poids. L'analyse de population PK suggère que les facteurs suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la clairance d'élotuzumab : âge, sexe, race, LDH initial, albumine, insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère, et coadministration avec le lénalidomide/la dexaméthasone ou le pomalidomide/la dexaméthasone. La clairance d'élotuzumab induite par la cible a augmenté avec les concentrations sériques de protéines M plus élevées.

Insuffisance rénale

Une étude (CA204007) en ouvert a évalué la pharmacocinétique d'élotuzumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone chez des patients présentant un myélome multiple et différents degrés d'insuffisance rénale (classifiée selon les valeurs de ClCr). L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'élotuzumab a été évalué chez des patients présentant une fonction rénale normale (ClCr > 90 mL/min ; N = 8), une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse

(ClCr < 30 mL/min ; N = 9) ou une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (ClCr < 30 mL/min ; N = 9). Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique d'élotuzumab n'a été relevée entre les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec ou sans dialyse) et les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Empliciti est un anticorps monoclonal de type IgG1, qui est principalement éliminé par catabolisme. Par conséquent, il est peu probable qu'une insuffisance hépatique fonctionnelle altère sa clairance. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance d'Empliciti a été évalué par des analyses de PK chez une population de patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale [BT] ≤ à la limite supérieure normale [LSN] et ASAT > LSN ou BT < 1 à 1,5 x LSN et quelle que soient les valeurs d'ASAT ; N = 33). Aucune différence cliniquement importante de la clairance d'Empliciti n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et les patients présentant une fonction hépatique normale. Elotuzumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT > 1,5 à 3 x LSN quelle que soit les valeurs d'ASAT) ou une insuffisance hépatique sévère (BT > 3 x la LSN quelle que soit les valeurs d'ASAT) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Elotuzumab reconnaît uniquement la protéine SLAMF7 humaine. Parce qu'élotuzumab ne reconnaît pas les formes non-humaines de la protéine SLAMF7, des données d'études de sécurité *in vivo* chez l'animal ne sont pas pertinentes. De la même façon, aucune donnée de carcinogénicité n'est disponible pour élotuzumab chez l'animal et aucune étude de fertilité ni d'embryo-foetotoxicité n'a été réalisée. Les informations de sécurité non cliniques consistent principalement en des études *in vitro* limitées sur cellules/tissus humain(e)s au cours desquelles aucun résultat préoccupant pour la sécurité n'a été identifié.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Citrates de sodium
Acide citrique monohydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé

3 ans.

Après reconstitution et dilution

La solution reconstituée doit être transférée immédiatement du flacon à la poche de perfusion.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée et diluée en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures, entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise

entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. La solution pour perfusion peut être conservée pour un maximum de 8 heures sur un total de 24 heures, entre 20°C et 25°C et à lumière ambiante. Cette période de 8 heures inclut la durée d'administration du produit.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre de type I, fermé avec un bouchon en butyl gris et scellé avec une bague de sertissage en aluminium munie d'un capuchon de type flip off en polypropylène, contenant soit 300 mg soit 400 mg d'élotuzumab. Le capuchon de type flip off est de couleur ivoire pour la présentation à 300 mg et bleue pour la présentation à 400 mg.

Boîte contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Calcul de la dose

Calculer la dose (mg) et déterminer le nombre de flacons nécessaires pour une posologie (10 mg/kg ou 20 mg/kg) selon le poids du patient. Plus d'un flacon d'Empliciti peut être nécessaires pour administrer la dose totale au patient.

- La dose totale d'élotuzumab en mg est égale au poids du patient en kg multiplié par la dose d'élotuzumab (10 mg/kg ou 20 mg/kg, voir rubrique 4.2).

Reconstitution des flacons

En conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon d'Empliciti à l'aide d'une seringue de taille adéquate et d'une aiguille de gauge 18 ou plus petit tel que décrit dans le Tableau 12. Une légère contrepression peut être ressentie lors de l'administration de l'eau pour préparations injectables, ceci est considéré comme normal.

Tableau 12 : Instructions pour la reconstitution

Dosage	Quantité d'eau pour préparations injectables, requis pour la reconstitution	Volume final d'Empliciti reconstitué dans le flacon (incluant le volume déplacé par le lyophilisat)	Concentration après reconstitution
Flacon de 300 mg	13,0 mL	13,6 mL	25 mg/mL
Flacon de 400 mg	17,0 mL	17,6 mL	25 mg/mL

Tenir le flacon droit et faire tourner la solution par rotation du flacon pour dissoudre le lyophilisat. Puis retourner le flacon à quelques reprises pour dissoudre toute poudre qui pourrait être présente dans la partie supérieure du flacon ou sur le bouchon. Eviter les agitations vigoureuses, NE PAS AGITER. La poudre lyophilisée doit se dissoudre en moins de 10 minutes.

Une fois que les résidus solides restant sont complètement dissouts, laisser la solution reconstituée au repos pendant 5 à 10 minutes. La solution reconstituée est incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente. Empliciti doit être visuellement inspecté pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale avant l'administration. Jeter la solution si vous observez la présence de particules ou une coloration anormale.

Préparation de la solution pour perfusion

La solution reconstituée doit être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 % pour obtenir une concentration de perfusion finale entre 1 mg/mL et 6 mg/mL. Le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 % doit être ajusté pour ne pas dépasser 5 mL/kg de poids du patient quelle que soit la dose d'Empliciti administrée.

Calculer le volume (mL) de diluant (soit solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %], soit de glucose à 5 %) nécessaire pour préparer la solution pour perfusion pour le patient.

Prélever le volume nécessaire à la dose calculée à partir de chaque flacon, jusqu'à un maximum de 16 mL pour un flacon de 400 mg et 12 mL pour un flacon de 300 mg. Chaque flacon contient un léger surplus pour garantir un volume extractible suffisant.

Transférer les volumes prélevés dans tous les flacons nécessaires selon la dose calculée pour ce patient dans une seule poche à perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyoléfine contenant le volume calculé de diluant. Mélanger délicatement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

Empliciti est à usage unique exclusivement. Jeter la quantité restante inutilisée du flacon. Empliciti doit être administré uniquement par voie intraveineuse.

Administration

La totalité de la perfusion doit être administrée à l'aide d'un kit de perfusion et d'un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm) utilisant une pompe de perfusion automatique.

La perfusion d'Empliciti est compatible avec :

- des contenants en PVC et en polyoléfine
- des kits de perfusion en PVC
- des filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et nylon et de tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Empliciti doit être initié à un débit de perfusion de 0,5 mL/min pour une dose de 10 mg/kg et 3 mL/min pour une dose de 20 mg/kg. Si bien toléré, le débit de perfusion peut être augmenté par palier tel que décrit dans les Tableaux 3 et 4 (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). Le débit de perfusion maximal ne doit pas excéder 5 mL/min.

La solution pour perfusion d'Empliciti doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 h à une température comprise entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. La solution pour perfusion peut être conservée pour un maximum de 8 heures dans les 24 heures, entre 20°C et 25°C et à la lumière ambiante. Cette période de 8 heures inclut la durée d'administration du produit.

Élimination

Toute solution de perfusion restante ne doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1088/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mai 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresses des fabricants de la substance active d'origine biologique

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Etats-Unis d'Amérique

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Etats Unis d'Amérique

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

La notice imprimée du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Empliciti 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
élotuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg d'élotuzumab.
Après reconstitution, chaque mL de solution à diluer contient 25 mg d'élotuzumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1088/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Empliciti 300 mg, poudre pour solution à diluer
élotuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg d'élotuzumab.
Après reconstitution, chaque mL de solution à diluer contient 25 mg d'élotuzumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 mg de poudre pour solution à diluer

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Voie IV.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1088/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Empliciti 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
élotuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 mg d'élotuzumab.
Après reconstitution, chaque mL de solution à diluer contient 25 mg d'élotuzumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1088/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Empliciti 400 mg, poudre pour solution à diluer
élotuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 mg d'élotuzumab.
Après reconstitution, chaque mL de solution à diluer contient 25 mg d'élotuzumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

400 mg de poudre pour solution à diluer

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Voie IV.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1088/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Empliciti 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion **Empliciti 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

élotuzumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Empliciti et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Empliciti
3. Comment utiliser Empliciti
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Empliciti
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Empliciti et dans quel cas est-il utilisé

Empliciti contient la substance active élotuzumab, qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçue pour reconnaître et s'attacher à une substance cible spécifique dans le corps. Elotuzumab s'attache à une protéine cible appelée SLAMF7. Le SLAMF7 est présent en grande quantité à la surface de cellules de myélome multiple et sur certaines cellules de votre système immunitaire (cellules natural killer). Quand élotuzumab se lie au SLAMF7 sur des cellules de myélome multiple ou des cellules natural killer, il stimule votre système immunitaire pour attaquer et détruire les cellules de myélome multiple.

Empliciti est utilisé pour traiter le myélome multiple (un cancer de la moelle osseuse) chez l'adulte. Vous recevrez Empliciti en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou en association au pomalidomide et à la dexaméthasone. Le myélome multiple est un cancer d'un type de globules blancs appelé plasmocyte. Ces cellules se divisent en dehors de tout contrôle et s'accumulent dans la moelle osseuse. Cela entraîne des dommages aux os et aux reins.

Empliciti est utilisé si votre cancer n'a pas répondu ou s'il revient après certains traitements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Empliciti

N'utilisez jamais Empliciti :

- si vous êtes allergique à élotuzumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »). En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Réaction liée à la perfusion

Parlez immédiatement à votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez une des réactions à la perfusion listées en haut de la rubrique 4. Ces effets indésirables se produisent principalement pendant ou après la perfusion de la première dose. La survenue d'effets indésirables sera surveillée pendant et après la perfusion.

En fonction de la gravité des réactions à la perfusion, vous pourriez nécessiter un traitement supplémentaire pour prévenir les complications et réduire les symptômes, ou votre perfusion d'Empliciti pourrait être interrompue. Lorsque les symptômes disparaissent ou s'améliorent, la perfusion peut être poursuivie plus lentement et accélérée progressivement si les symptômes ne réapparaissent pas. Votre médecin peut décider de ne pas poursuivre le traitement par Empliciti si vous développez une forte réaction à la perfusion.

Avant chaque perfusion d'Empliciti, il vous sera administré des médicaments pour réduire la réaction à la perfusion (voir rubrique 3 « Comment utiliser Empliciti, Médicaments utilisés avant chaque perfusion »).

Avant de débiter le traitement par Empliciti, vous devez lire les avertissements et précautions des notices de tous les médicaments pris en association avec Empliciti pour obtenir les informations sur ces médicaments. Quand le lénalidomide est utilisé, il est nécessaire de porter une attention particulière au test de grossesse et à la contraception (voir « Grossesse et allaitement » dans cette rubrique).

Enfants et adolescents

Empliciti n'est pas recommandé pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Empliciti

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Pour les femmes traitées par Empliciti

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Empliciti si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin le recommande spécifiquement. Les effets d'Empliciti chez la femme enceinte ou ces possibles dangers pour un enfant à naître sont inconnus.

- Si il existe une chance que vous puissiez être enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par Empliciti.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Empliciti, parlez-en à votre médecin.

Quand Empliciti est administré en association au lénalidomide ou au pomalidomide, vous devez suivre le programme de contraception respectivement pour le lénalidomide ou le pomalidomide (voir la notice du lénalidomide ou du pomalidomide). **Le lénalidomide et le pomalidomide sont présumés dangereux pour un bébé à naître.**

On ne sait pas si Empliciti passe dans le lait maternel ou si il existe un risque chez les nourrissons allaités. Elotuzumab sera utilisé en association au lénalidomide ou au pomalidomide et l'allaitement doit être interrompu en raison de l'utilisation du lénalidomide ou du pomalidomide.

Pour les hommes traités par Empliciti

Vous devriez utiliser un préservatif pendant votre traitement sous Empliciti et pendant 180 jours après l'arrêt du traitement pour vous assurer que votre partenaire ne devienne pas enceinte.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Empliciti affecte votre capacité à conduire ou utiliser des machines. Cependant, si vous développez une réaction à la perfusion (fièvre, frissons, hypertension voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »), ne conduisez pas, n'utilisez pas de vélo ou de machines jusqu'à ce que la réaction cesse.

Empliciti contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Empliciti

Quelle quantité d'Empliciti est-elle administrée

La quantité d'Empliciti qui vous sera administrée sera calculée par rapport à votre poids corporel.

Comment Empliciti est-il administré

Vous recevrez Empliciti sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté. Il sera administré par une veine (par voie intraveineuse) au goutte-à-goutte (perfusion) sur plusieurs heures.

Empliciti est administré par cycles de traitement de 28 jours (4 semaines) en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple.

Lorsqu'il est administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, Empliciti est administré comme suit :

- Aux cycles 1 et 2, une fois par semaine les jours 1, 8, 15 et 22.
- Aux cycles 3 et suivants, une fois toutes les 2 semaines les jours 1 et 15.

Lorsqu'il est administré en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, Empliciti est administré comme suit :

- Aux cycles 1 et 2, une fois par semaine les jours 1, 8, 15 et 22.
- Aux cycles 3 et suivants, une fois toutes les 4 semaines le jour 1.

Votre médecin continuera de vous traiter par Empliciti aussi longtemps que la maladie progresse ou reste stable et que les effets indésirables sont acceptables.

Médicaments utilisés avant chaque perfusion

Vous devez recevoir les médicaments suivants avant chaque perfusion d'Empliciti pour aider à diminuer les éventuelles réactions à la perfusion :

- médicament pour réduire la réaction allergique (un anti-histaminique)
- médicament pour réduire l'inflammation (dexaméthasone)
- médicament pour réduire la douleur et la fièvre (paracétamol)

Si vous oubliez une dose d'Empliciti

Empliciti est utilisé en association avec d'autres médicaments contre le myélome multiple. Si l'un des médicaments du traitement est retardé, interrompu, ou arrêté définitivement, votre médecin décidera comment votre traitement devra être poursuivi.

Si vous avez utilisé plus d'Empliciti que vous n'auriez dû

Puisqu'Empliciti vous sera administré par un professionnel de santé, il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée. Dans le cas peu probable d'un surdosage, votre médecin vous surveillera pour détecter la survenue d'effets indésirables.

Si vous arrêtez d'utiliser Empliciti

Interrompre votre traitement par Empliciti peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas votre traitement sans en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin discutera de ces effets indésirables avec vous et vous expliquera les risques et avantages de votre traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques avec élotuzumab :

Réaction à la perfusion

Empliciti a été associé à des réactions à la perfusion (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions ». **Si vous ne vous sentez pas bien pendant la perfusion, parlez-en immédiatement à votre médecin ou infirmier/ère.** Vous trouverez ci-dessous une liste des symptômes généralement associés aux réactions à la perfusion :

- Fièvre
- Frissons
- Pression artérielle élevée

D'autres symptômes peuvent survenir. Votre médecin peut envisager un ralentissement du débit de perfusion ou une interruption pour gérer ces symptômes.

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- Fièvre
- Mal de gorge
- Pneumonie
- Perte de poids
- Diminution du taux de globules blancs
- Toux
- Rhume
- Mal de tête
- Diarrhée
- Sensation de fatigue ou de faiblesse

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Douleur thoracique
- Caillots de sang dans les veines (thrombose)
- Rash cutanée douloureuse accompagné de cloques (zona)
- Sueurs nocturnes
- Changements d'humeur
- Diminution de la sensibilité, particulièrement de la peau
- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Douleur dans la bouche/région de la gorge/mal de gorge

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Réaction allergique soudaine mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique)

Parlez immédiatement à votre médecin si vous développez un effet indésirable listé ci-dessus. N'essayez pas de traiter vos symptômes à l'aide d'autres médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En

signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Empliciti

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être immédiatement transférée du flacon à la poche pour perfusion.

Après dilution, la perfusion doit être effectuée dans les 24 heures suivants la préparation. Le produit doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 24 heures.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Empliciti

- La substance active est élotuzumab.
Chaque flacon contient soit 300 mg soit 400 mg d'élotuzumab.
Après reconstitution, chaque mL de solution à diluer contient 25 mg d'élotuzumab.
- Les autres composants (excipients) sont le saccharose, le citrate de sodium (voir rubrique 2 « Empliciti contient du sodium »), l'acide citrique monohydraté et le polysorbate 80.

Comment se présente Empliciti et contenu de l'emballage extérieur

Empliciti poudre pour solution à diluer pour perfusion (solution à diluer) est une poudre lyophilisée compacte entière ou fragmentée, blanche à blanc cassé fournie dans un flacon en verre.

Empliciti est disponible en conditionnement contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84.96

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**Préparation et administration d'Empliciti****Calcul de la dose**

Calculer la dose (mg) et déterminer le nombre de flacons nécessaires pour une posologie (10 mg/kg ou 20 mg/kg) selon le poids du patient. Plus d'un flacon d'Empliciti peut être nécessaires pour administrer la dose totale au patient.

- La dose totale d'élotuzumab en mg est égale au poids du patient en kg multiplié par la dose d'élotuzumab (10 mg/kg ou 20 mg/kg).

Reconstitution des flacons

En conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon d'Empliciti à l'aide d'une seringue de taille adéquate et d'une aiguille de gauge 18 ou plus petit tel que décrit dans le Tableau 1. Une légère contrepression peut être ressentie lors de l'administration de l'eau pour préparations injectables, ceci est considéré normal.

Tableau 1 : Instructions pour la reconstitution

Dosage	Quantité d'eau pour préparations injectables, requis pour la reconstitution	Volume final d'Empliciti reconstitué dans le flacon	Concentration après reconstitution
300 mg flacon	13,0 mL	13,6 mL	25 mg/mL
400 mg flacon	17,0 mL	17,6 mL	25 mg/mL

Tenir le flacon droit et faire tourner la solution par rotation du flacon pour dissoudre le lyophilisat. Puis retourner le flacon à quelques reprises pour dissoudre toute poudre qui pourrait être présente dans

la partie supérieure du flacon ou sur le bouchon. Eviter les agitations vigoureuses, NE PAS AGITER. La poudre lyophilisée doit se dissoudre en moins de 10 minutes.

Après que les résidus solides restant soient complètement dissouts, laisser la solution reconstituée au repos pendant 5 à 10 minutes. La solution reconstituée est incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente. Empliciti doit être visuellement inspecté pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale avant l'administration. Jeter la solution si vous observez la présence de particules ou une coloration anormale.

Préparation de la solution pour perfusion

La solution reconstituée doit être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 % pour obtenir une concentration de perfusion finale entre 1 mg/mL et 6 mg/mL. Le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 % doit être ajusté pour ne pas dépasser 5 mL/kg de poids du patient quelle que soit la dose d'Empliciti administrée.

Calculer le volume (mL) de diluant (soit solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %], soit de glucose à 5 %) nécessaire pour préparer la solution pour perfusion pour le patient.

Prélever le volume nécessaire à la dose calculée à partir de chaque flacon, jusqu'à un maximum de 16 mL pour un flacon de 400 mg et 12 mL pour un flacon de 300 mg. Chaque flacon contient un léger surplus pour garantir un volume extractible suffisant.

Transférer les volumes prélevés dans tous les flacons nécessaires selon la dose calculée pour ce patient dans une seule poche à perfusion en chlorure de polyvinyle ou polyoléfine contenant le volume calculé de diluant. Mélanger délicatement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

Empliciti est à usage unique exclusivement. Jeter la quantité restante inutilisée du flacon.

Administration

La totalité de la perfusion doit être administrée à l'aide d'un kit de perfusion et d'un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm) utilisant une pompe de perfusion automatique.

La perfusion d'Empliciti est compatible avec :

- des contenants en PVC et en polyoléfine
- des kits de perfusion en PVC
- des filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et nylon et de tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Débit de perfusion pour Empliciti 10 mg/kg

Empliciti à 10 mg/kg doit être initié à un débit de perfusion de 0,5 mL/min. Si bien toléré, le débit de perfusion peut être augmenté par étapes tel que décrit dans le Tableau 2. Le débit de perfusion maximal ne doit pas excéder 5 mL/min.

Tableau 2 : Débit de perfusion d'Empliciti 10 mg/kg

Cycle 1, Dose 1		Cycle 1, Dose 2		Cycle 1, Dose 3 et 4 et tous les Cycles suivants
Intervalle de temps	Débit	Intervalle de temps	Débit	Débit
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*	-	-	

* Continuer à ce débit jusqu'à la fin de la perfusion.

Débit de perfusion pour Empliciti 20 mg/kg

Empliciti à 20 mg/kg doit être initié à un débit de perfusion de 3 mL/min. Si bien toléré, le débit de perfusion peut être augmenté par étapes tel que décrit dans le Tableau 3. Le débit de perfusion maximal ne doit pas excéder 5 mL/min.

Pour les patients dont le débit de perfusion est passé à 5 mL/min pour la dose de 10 mg/kg, il faut réduire le débit à 3 mL/min lors de la première perfusion de 20 mg/kg.

Tableau 3 : Débit de perfusion pour Empliciti 20 mg/kg

Dose 1		Dose 2 et toutes les doses suivantes
Intervalle de temps	Débit	Débit
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Poursuivez à ce débit jusqu'à la fin de la perfusion.

La solution pour perfusion d'Empliciti doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 h à une température comprise entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. La solution pour perfusion peut être conservée pour un maximum de 8 heures dans les 24 heures entre 20°C et 25°C et à la lumière ambiante. Cette période de 8 heures inclut la durée d'administration du produit.

Elimination

Toute solution de perfusion restante ne doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.