

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Hvert hettuglas inniheldur 300 mg elotuzumab\*.

Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Hvert hettuglas inniheldur 400 mg elotuzumab.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

\* Elotuzumab er framleitt í NS0 frumum með raðbrigða erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Stofninn er hvítur til beinhvítur massi í heilu lagi eða í molum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Empliciti er ætlað í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Empliciti er ætlað í samsettri meðferð með pomalidomídi og dexamethasoni hjá fullorðnum með endurkomið mergæxli og sem svarar ekki meðferð og sem hafa fengið a.m.k. tvær fyrri meðferðir þ.m.t. lenalidomíð og proteasom hemil og sýnt var fram á að sjúkdómur ágerðist við síðustu meðferð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð á mergæxli á að hefja meðferð með elotuzumabi og hafa eftirlit með henni.

#### Forlyfjagjöf til að koma í veg fyrir innrennslisviðbrögð

Eftirfarandi forlyfjagjöf er nauðsynleg 45-90 mínútum fyrir Empliciti innrennslis (sjá kafla 4.4):

- Dexamethason 8 mg í bláæð
- H1 blokki: diphenhydramin (25-50 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildur H1 blokki.
- H2 blokki: ranitidin (50 mg í bláæð eða 150 mg til inntöku) eða jafngildur H2 blokki.
- Paracetamól (650-1000 mg til inntöku).

### Stjórn náð á innrennslisviðbrögðum

Gera verður hlé á innrennsli ef  $\geq 2$ . stigs innrennslisviðbrögð koma fram meðan á gjöf Empliciti stendur. Þegar viðbrögð ganga til baka að  $\leq 1$ . stigs á að hefja meðferð með Empliciti aftur með 0,5 ml/mín og auka má smám saman um 0,5 ml/mín. á 30 mínútna fresti eins og þolist þar til innrennslisviðbrögð koma fram. Ef innrennslisviðbrögð komu ekki aftur fram má halda áfram að auka innrennslið (sjá töflur 3 og 4).

Hjá sjúklingum sem fá innrennslisviðbrögð á að fylgjast með lífsmörkum á 30 mínútna fresti í 2 klst. eftir að Empliciti innrennsli er lokið. Ef innrennslisviðbrögð koma aftur fram verður að stöðva Empliciti innrennsli og hefja það ekki aftur þann daginn (sjá kafla 4.4). Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með Empliciti fyrir fullt og allt og grípa til bráðaaðgerða ef mjög alvarleg innrennslisviðbrögð ( $\geq 3$ . stigs) koma fram.

### Skammtar og lyfjagjöf fyrir lenalidomid og dexamethason

Hver meðferðarlota er 28 dagar, sjá töflu 1 fyrir skammtaáætlun.

Meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómur versnar eða eiturvekanir verða óásættanlegar.

Ráðlagður skammtur af Empliciti er 10 mg/kg í bláæð vikulega, dag 1, 8, 15 og 22 fyrstu tvær meðferðarlöturnar og síðan á tveggja vikna fresti, dag 1 og 15.

Ráðlagður skammtur af lenalidomidi er 25 mg til inntöku einu sinni á dag, á degi 1-21 í endurteknum 28 daga lotum og a.m.k. 2 klst. eftir Empliciti innrennsli þegar það er gefið sama dag.

Gjöf dexamethasons er eftirfarandi:

- Þá daga sem Empliciti er gefið á að gefa dexamethason 28 mg til inntöku einu sinni á sólarhring 3 til 24 klst. fyrir gjöf Empliciti ásamt 8 mg í bláæð 45 til 90 mínútum fyrir Empliciti, á degi 1, 8, 15 og 22 í endurteknum 28 daga lotum.
- Þá daga sem Empliciti er ekki gefið en skammtur dexamethasons er áætlaður (dag 8 og 22 í lotu 3 og öllum síðari lotum) á að gefa 40 mg dexamethason til inntöku.

**Tafla 1: Ráðlögð skammtaáætlun fyrir Empliciti í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni**

Lota	28 daga lotur 1 og 2				28 daga lotur 3+			
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22
Forlyfjagjöf	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) í bláæð	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) til inntöku	Dagur 1-21				Dagur 1-21			
Dexamethason (mg) til inntöku	28	28	28	28	28	40	28	40
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22

Fyrir viðbótarupplýsingar um lenalidomid og dexamethason sjá samantektir á eiginleikum viðkomandi lyfja.

### Skammtar og lyfjagjöf fyrir pomalidomid og dexamethason

Hver meðferðarlota er 28 dagar, sjá töflu 2 fyrir skammtaáætlun.

Meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómur versnar eða eiturvekanir verða óásættanlegar.

Ráðlagður skammtur af Empliciti er 10 mg/kg í bláæð vikulega, dag 1, 8, 15 og 22 fyrstu tvær loturnar og síðan á tveggja vikna fresti og síðan 20 mg/kg gefið dag 1 í öllum síðari lotum.

Ráðlagður skammtur af pomalidomídi er 4 mg til inntöku einu sinni á dag, á degi 1-21 í endurteknum 28 daga lotum og a.m.k. 2 klst. eftir Empliciti innrennsli þegar það er gefið sama dag.

Gjöf dexamethasons er eftirfarandi:

- Þá daga sem Empliciti er gefið fá sjúklingar  $\leq 75$  ára dexamethason 28 mg til inntöku 3 til 24 klst. fyrir gjöf Empliciti og 8 mg í bláæð 45 til 90 mínútum fyrir gjöf Empliciti og hjá sjúklingum  $> 75$  ára er dexamethason 8 mg til inntöku gefið 3 til 24 klst. fyrir gjöf Empliciti og 8 mg í bláæð 45 til 90 mínútum fyrir gjöf Empliciti.
- Þá daga sem Empliciti er ekki gefið en skammtur dexamethasons er áætlaður (dag 8, 15 og 22 í lotu 3 og öllum síðari lotum) á að gefa 40 mg til inntöku sjúklingum  $\leq 75$  ára og 20 mg til inntöku sjúklingum  $> 75$  ára.

**Tafla 2: Ráðlögð skammtaáætlun fyrir Empliciti í samsettri meðferð með pomalidomídi og dexamethasoni**

Lota	28 daga lotur 1 og 2				28 daga lotur 3+				
	Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22
Forlyfjagjöf	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg) í bláæð	10	10	10	10	20				
Pomalidomid (4 mg) til inntöku	Dagur 1-21				Dagur 1-21				
Dexamethason (mg) í bláæð	8	8	8	8	8				
Dexamethason (mg) til inntöku $\leq 75$ ára	28	28	28	28	28	40	40	40	
Dexamethason (mg) til inntöku $> 75$ ára	8	8	8	8	8	20	20	20	
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22	

Fyrir viðbótarupplýsingar um pomalidomid og dexamethason sjá samantektir á eiginleikum viðkomandi lyfja.

Sjá Lyfjagjöf hér fyrir neðan fyrir upplýsingar um innrennslishraða.

#### Skammti frestað, hlé eða stöðvun meðferðar

Ef seinkun verður á gjöf einhvers lyfs í meðferðaráætluninni, hlé gert eða meðferð þess stöðvuð má halda meðferð með hinum lyfjunum áfram eins og áætlað var. Ef meðferð með dexamethasoni til inntöku eða í bláæð er seinkað eða hlé gert á meðferðinni á gjöf Empliciti þó að byggjast á klínísku mati (t.d. hættu á ofnæmi) (sjá kafla 4.4).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Börn*

Notkun Empliciti á ekki við hjá börnum við ábendingunni mergæxli.

##### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta Empliciti hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Empliciti hjá sjúklingum  $\geq 85$  ára.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta Empliciti hjá sjúklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun = 60 til 89 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun = 30 til 59 ml/mín.), alvarlega skerta (kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín.) nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst himnuskilunar (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifr starfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta Empliciti hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (heildarbilirúbín  $\leq$  eðlileg efri mörk og AST  $>$  eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín  $< 1$  til 1,5-föld

eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er). Empliciti hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín > 1,5 til 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er) eða alvarlega skerta (heildarbilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

### Lyfjagjöf

Empliciti er eingöngu til notkunar í bláæð.

#### *Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg*

Upphafsinrennslishraði eftir blöndun og þynningu verður að vera 0,5 ml/mín. Ef innrennslið þolist vel má auka hraðann í þrepum eins og lýst er í töflu 3. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

**Tafla 3: Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg**

Lota 1, skammtur 1		Lota 1, skammtur 2		Lota 1, skammtur 3 og 4 og allar síðari lotur
Tími	Hraði	Tími	Hraði	Hraði
0 - 30 mín.	0,5 ml/mín.	0 - 30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
30 - 60 mín.	1 ml/mín.	≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	
≥ 60 mín.	2 ml/mín.*	-	-	

\* Þessum hraða haldið áfram þar til innrennsli er lokið.

#### *Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg*

Upphafsinrennslishraði eftir blöndun og þynningu verður að vera 3 ml/mín. Ef innrennslið þolist vel má auka hraðann í þrepum eins og lýst er í töflu 4. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Hjá sjúklingum þar sem hraðinn hefur verið aukinn í 5 ml/mín. fyrir 10 mg/kg skammt verður að minnka hraðann í 3 ml/mín. við fyrsta innrennsli fyrir 20 mg/kg.

**Tafla 4: Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg**

Skammtur 1		Skammtur 2 og allir síðari skammtar
Tími	Hraði	Hraði
0-30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	

\* Þessum hraða haldið áfram þar til innrennsli er lokið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu Empliciti fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða Empliciti.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Viðbrögð við innrennsli

Greint hefur verið frá innrennslisviðbrögðum hjá sjúklingum sem fá elotuzumab (sjá kafla 4.8).

Forlyfjagjöf sem samanstendur af dexamethasoni, H1 blokka, H2 blokka og paracetamóli er nauðsynleg fyrir Empliciti innrennsli (sjá kafla 4.2 Forlyfjagjöf). Tíðni innrennslisviðbragða var mikið hærrí hjá sjúklingum sem fengu ekki forlyfjagjöf.

Ef einhver einkenni innrennslisviðbragða ná  $\geq 2$ . stigi verður að gera hlé á Empliciti innrennsli og beita viðeigandi læknisfræðilegum aðgerðum og stuðningi. Hjá sjúklingum sem fá innrennslisviðbrögð á að fylgjast með lífsmörkum á 30 mínútna fresti í 2 klst. eftir að Empliciti innrennsli er lokið. Þegar viðbrögðin hafa gengið til baka (einkenni  $\leq 1$ . stig) má hefja innrennsli með Empliciti aftur á upphafsinnrennslisráðanum 0,5 ml/mín. Ef einkennin koma ekki aftur fram má auka innrennslisráðann smám saman á 30 mínútna fresti í að hámarki 5 ml/mín. (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf).

Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með Empliciti fyrir fullt og allt og grípa til bráðaaðgerða ef mjög alvarleg innrennslisviðbrögð koma fram. Sjúklingar með væg eða miðlungsmikil innrennslisviðbrögð geta haldið áfram að fá Empliciti með minni innrennslisráða og undir nánu eftirliti (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf).

#### Ábendingar fyrir lyf sem notuð eru ásamt Empliciti

Empliciti er notað ásamt öðrum lyfjum, því eiga ábendingar fyrir þau lyf einnig við í samsettri meðferð. Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða Empliciti.

#### Sýkingar

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með mergæxli er tíðni allra sýkinga þ.m.t. lungnabólgu hærrí hjá sjúklingum sem fá Empliciti (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum og ráða bót á sýkingum með hefðbundinni meðferð.

#### Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli þar sem gerður var samanburður á meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni og meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni (CA204004) var tíðni annarra frumkominna illkynja sjúkdóma og einkum fastra æxla og húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Empliciti (sjá kafla 4.8). Þekkt er að aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar tengjast útsetningu fyrir lenalidomídi sem jókst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni miðað við meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni. Tíðni illkynja blóðsjúkdóma var sú sama hjá báðum meðferðarhópunum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til annarra frumkominna illkynja sjúkdóma.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar. Þar sem Empliciti er mannaaðlagað einstofna mót efni er ekki gert ráð fyrir að það umbroti fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ensíma eða annarra umbrotsensíma lyfja og ekki er gert ráð fyrir að hömlun eða örvum þessara ensíma við samhliða gjöf annarra lyfja hafi áhrif á lyfjahvörf Empliciti.

Empliciti getur greinst við rafdrátt sermispróteina og greiningu með mót efna litun hjá sjúklingum með mergæxli sem getur truflað rétta skilgreiningu á svörun. Elotuzumab í blóði sjúklings getur valdið litlum toppi snemma á gamma sviði við rafdrátt sermispróteina, sem er IgGk við mót efna litun. Þessi truflun getur haft áhrif á ákvörðun á algjörrí svörun og hugsanlegu bakslagi eftir algjöra svörun hjá sjúklingum með IgG kappa mergæxlisprótein.

Ef aukatoppur eru til staðar við mót efna litun, skal útiloka möguleikann á tvístofna gammagalla (biclona gammapathy).

Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða Empliciti.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ekki má nota Empliciti á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri nema meðferð með elotuzumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn.

Karlkyns sjúklingar verða að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan á meðferð stendur og í 180 daga eftir meðferð ef að rekkjunautur er þungaður eða á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn.

### Meðganga

Reynsla af notkun elotuzumabs á meðgöngu er ekki fyrir hendi. Elotuzumab verður gefið ásamt lenalidomidi sem má ekki nota á meðgöngu. Upplýsingar úr dýrarannsóknnum á eiturverkun á æxlun eru ekki fyrirbyggjandi, þar sem hentugt dýralíkan er ekki fyrir hendi. Ekki má nota Empliciti á meðgöngu nema meðferð með elotuzumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða Empliciti. Þegar Empliciti er notað ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi er hætt á skaðlegum áhrifum á fóstur þ. á m. verulegum lífshættulegum fæðingargöllum í tengslum við þessi lyf og nauðsynlegt er að fylgja kröfum um að koma í veg fyrir þungun þ.m.t. þungunarpróf og getnaðarvarnir. Lenalidomid og pomalidomid eru í blóði og sæði hjá sjúklingum sem nota lyfið. Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins varðandi kröfur um getnaðarvarnir þar sem lyfið greinist í sæði og smitast með sæði og fyrir nánari upplýsingar. Sjúklingar sem fá Empliciti ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi eiga að fylgja áætlun lenalidomids eða pomalidomids til að koma í veg fyrir þungun.

### Brjóstgjöf

Ekki er gert ráð fyrir að elotuzumab skiljist út í brjóstamjólki. Elotuzumab verður gefið ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi og stöðva á brjóstgjöf vegna meðferðar með lenalidomidi eða pomalidomidi.

### Frjósemi

Rannsóknir til að meta áhrif elotuzumabs á frjósemi hafa ekki verið gerðar. Því eru áhrif elotuzumabs á frjósemi hjá körlum og konum ekki þekkt.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við aukaverkanir sem greint hefur verið frá er ekki gert ráð fyrir að Empliciti hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum sem fá innrennslisviðbrögð að aka hvorki né nota vélar fyrr en einkennin ganga til baka.

## 4.8 Aukaverkanir

### Yfirlit yfir öryggi

Öryggi elotuzumabs hefur verið metið hjá alls 682 sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið elotuzumab ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (451 sjúklingur), bortezomibi og dexamethasoni (103 sjúklingar) eða pomalidomidi og dexamethasoni (128 sjúklingar) í 8 sameinuðum klínískum rannsóknum. Flestar aukaverkanirnar voru vægar til miðlungsmiklar (1. eða 2. stigs).

Alvarlegasta aukaverkunin sem getur komið fram meðan á meðferð með elotuzumabi stendur er lungnabólga.

Algengustu aukaverkanirnar (koma fyrir hjá > 10% sjúklinga) við elotuzumab meðferð eru viðbrögð tengd innrennslinu, niðurgangur, ristill, nefkoksbólga, hósti, lungnabólga, sýking í efri öndunarvegi, eitilfrumnafæð og þyngdartap.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá 682 sjúklingum með mergæxli sem fengu elotuzumab í 8 klínískum rannsóknum eru sýndar í töflu 5.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 5: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem fá meðferð með Empliciti**

Líffærakerfi	Aukaverkanir	Heildartíðni	Tíðni 3/4 stigs
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	Ristill <sup>a</sup>	Algengar	Sjaldgæfar
	Nefkoksbólga	Mjög algengar	Engar tilkynntar
	Lungnabólga <sup>b</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar	Algengar
<i>Blód og eitlar</i>	Eitilfrumnafæð <sup>c</sup>	Mjög algengar	Algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar	Algengar
<i>Önæmiskerfi</i>	Bráðaofnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Ofnæmi	Algengar	Sjaldgæfar
<i>Geðræn vandamál</i>	Breytt geðslag	Algengar	Engar tilkynntar
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Snertiskynsminnkun	Algengar	Sjaldgæfar
<i>Æðar</i>	Segamyndun í djúplægum bláæðum	Algengar	Algengar
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Hósti <sup>d</sup>	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í munni og koki	Algengar	Engar tilkynntar
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>	Nætursviti	Algengar	Engar tilkynntar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Brjóstverkur	Algengar	Algengar
	Þreyta	Mjög algengar	Algengar
	Sótthiti	Mjög algengar	Algengar
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Þyngdartap	Mjög algengar	Sjaldgæfar
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>	Innrennslistengd viðbrögð	Algengar	Sjaldgæfar

<sup>a</sup> Hugtakið ristill felur í sér eftirfarandi: ristill, herpes í munni og herpesveirusýking.

<sup>b</sup> Hugtakið lungnabólga felur í sér eftirfarandi: lungnabólga, ódæmigerð lungnabólga, berkjulungnabólga, blaðlungnabólga (lobar pneumonia), lungnabólga af völdum bakteria, lungnabólga af völdum sveppa, influensulungnabólga og lungnabólga af völdum pneumokokka.

<sup>c</sup> Hugtakið eitilfrumnafæð felur í sér eftirfarandi: eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

<sup>d</sup> Hugtakið hósti felur í sér eftirfarandi: hósti, hósti með uppgangi, heilkenni hósta í efri öndunarvegi.

Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til útsetningar (öll stig og stig 3/4) í CA204004 sem er klínísk rannsókn á sjúklingum með mergæxli þar sem gerður er samanburður á meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni (N = 318) og meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni (N = 317) er sýnd í töflu 6.



**Tafla 6: Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til útsetningar hjá sjúklingum í CA204004 á meðferð með Empliciti miðað við sjúklinga á meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni [felur í sér fjölda tilvika hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð]**

Auka- verkun	Empliciti + Lenalidomid og dexamethason N = 318				Lenalidomid og dexamethason N = 317			
	Öll stig		Stig 3/4		Öll stig		Stig 3/4	
	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)
Niður- gangur	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Sótthiti	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Þreyta	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Hósti <sup>a</sup>	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nefkoks- bólga	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Sýking í efri öndunar- vegi	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Eitil- frumnafeð <sup>b</sup>	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Höfuð- verkur	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Lungna- bólga <sup>c</sup>	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Hvít- frumnafeð	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Ristill <sup>d</sup>	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Verkur í munn og koki	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Þyngdartap	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nætursviti	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Brjóst- verkur	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Sega- myndun í djúplægum bláæðum	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Snerti- skyns- minnkun	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-

Breytt geðslag	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Ofnæmi	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

<sup>a</sup> Hugtakið hósti felur í sér eftirfarandi: hósti, hósti með uppgangi, heilkenni hósta í efri öndunarvegi.

<sup>b</sup> Hugtakið eitilfrumnafæð felur í sér eftirfarandi: eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

<sup>c</sup> Hugtakið lungnabólga felur í sér eftirfarandi: lungnabólga, ódæmigerð lungnabólga, berkjulungnabólga, blaðlungnabólga (lobar pneumonia), lungnabólga af völdum baktería, lungnabólga af völdum sveppa, inflúensulungnabólga og lungnabólga af völdum pneumokokka.

<sup>d</sup> Hugtakið ristill nær yfir eftirfarandi: ristill, herpes í munni og herpesveirusýkingu.

Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til útsetningar (öll stig og stig 3/4) í CA204125 sem er klínísk rannsókn hjá sjúklingum með mergæxli þar sem gerður er samanburður á meðferð með Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (N = 60) og meðferð með pomalidomidi og dexamethasoni (N = 55), er sýnd í töflu 7.

**Tafla 7: Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til aukaverkana í CA204125 hjá sjúklingum á meðferð með Empliciti miðað við sjúklinga sem fengu pomalidomid og dexamethason [felur í sér fjölda tilvika hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð]**

Auka- verkun	Empliciti + Pomalidomid og Dexamethason N = 60				Pomalidomid og Dexamethason N = 55			
	Öll stig		Stig 3/4		Öll stig		Stig 3/4	
	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga- ár)
Hósti <sup>a</sup>	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nefkoks- bólga	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Sýking í efri öndunar- vegi	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Hvít- frumnafeð	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Eitil- frumnafeð <sup>b</sup>	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Lungna- bólga <sup>c</sup>	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Ristill <sup>d</sup>	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Innrennslis tengd viðbrögð	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Brjóst- verkur	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nætursviti	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Snerti- skyns- minnkun	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Breytt geðslag	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

<sup>a</sup> Hugtakið hósti felur í sér eftirfarandi: hósti, hósti með uppgangi, heilkenni hósta í efri öndunarvegi.

<sup>b</sup> Hugtakið eitilfrumnafeð felur í sér eftirfarandi: eitilfrumnafeð og fækkun eitilfrumna.

<sup>c</sup> Hugtakið lungnabólga felur í sér eftirfarandi: lungnabólga, ódæmigerð lungnabólga, berkjulungnabólga, blaðlungnabólga (lobar pneumonia), lungnabólga af völdum baktería, lungnabólga af völdum sveppa, inflúensulungnabólga og lungnabólga af völdum pneumokokka.

<sup>d</sup> Hugtakið ristill felur í sér eftirfarandi: ristill, herpes í munni og herpesveirusýking og ristill í auga.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Innrennslisviðbrögð*

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með mergæxli var greint frá innrennslisviðbrögðum hjá u.þ.b. 10% sjúklinga sem fengu forlyfjagjöf og voru á meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (N = 318) og 3% sjúklinga sem fengu forlyfjagjöf og voru á meðferð með Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (N = 60) (sjá kafla 4.4). Tíðni vægra og miðlungsmikilla innrennslisviðbragða var > 50% hjá sjúklingum sem fengu ekki forlyfjagjöf. Öll tilvik

innrennsliðbragða voru  $\leq 3$  stigs. 3. stigs innrennsliðbrögð komu fram hjá 1% sjúklinga. Í rannsókn CA204004 voru algengustu einkenni innrennsliðbragða m.a. hiti, kuldaþrollur og háþrýstingur. Hjá fimm prósent (5%) sjúklinga þurfti að gera hlé á gjöf Empliciti í 25 mínútur (miðgildi) vegna innrennsliðbragða og meðferðinni var hætt hjá 1% vegna innrennsliðbragða. Af sjúklingum sem fengu innrennsliðbrögð fengu 70% (23/33) innrennsliðbrögð við gjöf fyrsta skammtis. Í rannsókn CA204125 komu öll innrennsliðbrögðin sem greint var frá fram í fyrstu lotunni og voru  $\leq$  stig 2.

#### *Sýkingar*

Tíðni sýkinga þ.m.t. lungnabólgu var hærri við Empliciti meðferð en með samanburði (sjá kafla 4.4). Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með mergæxli (CA204004) var greint frá sýkingum hjá 81,4% sjúklinga í hópnum sem fékk Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni (N = 318) og 74,4% í hópnum sem fékk lenalidomíð og dexamethason (N = 317). Sýkingar 3-4 stigs komu fram hjá 28% þeirra sem fengu Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni og 24,3% þeirra sem fengu lenalidomíð og dexamethason. Banvænar sýkingar voru sjaldgæfar og komu fram hjá 2,5% þeirra sem fengu Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethason og 2,2% þeirra sem fengu lenalidomíð og dexamethason. Tíðni lungnabólgu var hærri hjá þeim sem fengu Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni eða 15,1% og banvæn tilvik 0,6% miðað við hjá þeim sem fengu lenalidomíð og dexamethason eða 11,7%, þar sem banvæn tilvik voru 0%.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með mergæxli (CA204125) var greint frá sýkingum hjá 65% sjúklinga í hópnum sem fékk Empliciti ásamt pomalidomídi og dexamethasoni (N = 60) og 65,5% í hópnum sem fékk pomalidomíð og dexamethason (N = 55). Sýkingar 3-4 stigs komu fram hjá 13,3% þeirra sem fengu Empliciti ásamt pomalidomídi og dexamethasoni og 21,8% þeirra sem fengu pomalidomíð og dexamethason. Greint var frá banvænum sýkingum (þ.e. 5. stigs) hjá 5% sjúklinga sem fengu Empliciti ásamt pomalidomídi og dexamethasoni og 3,6% þeirra sem fengu pomalidomíð og dexamethason.

#### *Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar*

Tíðni annarra frumkominna illkynja sjúkdóma var hærri við Empliciti meðferð en með samanburði (sjá kafla 4.4). Í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli (CA204004) komu ífarandi frumkomnir illkynja sjúkdómar í ljós hjá 6,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni (N = 318) og 4,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni (N = 317). Þekkt er að aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar tengjast útsetningu fyrir lenalidomídi sem jókst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni miðað við meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni. Tíðni illkynja blóðsjúkdóma var sú sama hjá báðum meðferðarhópnum (1,6%). Greint var frá föstum æxlum hjá 2,5% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni og 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni. Greint var frá húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli hjá 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni og 1,6% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni.

Ekki var greint frá öðrum frumkomnum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fengu Empliciti ásamt pomalidomídi og dexamethasoni (N = 60) en 1 (1,8%) tilvik kom fram hjá sjúklingum sem fengu pomalidomíð og dexamethason (N = 55) í rannsókn CA204125.

#### *Segamyndun í djúplægum bláæðum*

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli (CA204004) var greint frá segamyndun í djúplægum bláæðum hjá 7,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni (N = 318) og 3,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni (N = 317). Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aspiríni var greint frá segamyndun í djúplægum bláæðum hjá 4,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni (E-Ld) og 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni (Ld). Tíðni segamyndunar í djúplægum bláæðum borin saman milli meðferðarhópa var svipuð hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með heparíni með lítinn sameindaþunga (2,2% hjá báðum meðferðarhópum) og hjá sjúklingum sem fengu K-vítamín tálma var tíðnin 0% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með E-Ld og 6,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ld.

### *Ónæmismyndun*

Eins og við á um öll lyfjaprótein er ónæmismyndun gegn Empliciti hugsanleg.

Af 390 sjúklingum í fjórum klínískum rannsóknum sem fengu meðferð með Empliciti og sem hægt var að meta með tilliti til mótéfna gegn lyfinu, reyndust 72 sjúklingar (18,5%) jákvæðir fyrir mótéfnum gegn lyfinu vegna meðferðarinnar samkvæmt ECL (electrochemiluminescence) mótefnamælingu. Hlutleysandi mótéfni greindust hjá 19 af 299 sjúklingum í CA204004. Hjá meirihluta sjúklinga kom ónæmismyndun snemma fram á meðferðartímanum og var tímabundin og gekk til baka á 2 til 4 mánuðum. Engar greinilegar vísbendingar voru um orsakatengsl við breytt lyfjahvörf, verkun eða eiturvekanir vegna mótéfna fyrir lyfinu, byggt á greiningu á lyfjahvörfum og greiningu á svörun við útsetningu.

Af 53 sjúklingum í CA204125 sem fengu Empliciti og voru metnir með tilliti til mótéfna gegn lyfinu voru 19 sjúklingar (36%) jákvæðir, þar af var 1 sjúklingur viðvarandi jákvæður fyrir mótéfnum gegn lyfinu vegna meðferðarinnar samkvæmt ECL greiningu. Af þessum 19 sjúklingum komu mótéfni gegn lyfinu fram fyrstu 2 mánuði Empliciti meðferðar. Mótéfni gegn lyfinu gengu til baka á 2 til 3 mánuðum hjá 18 (95%) sjúklingum af þessum 19. Hlutleysandi mótéfni greindust hjá 2 af 53 sjúklingum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Greint var frá ofskömmtnun hjá einum sjúklingi eftir 23,3 mg/kg af elotuzumabi ásamt lenalidomidi og dexamethasoni. Sjúklingurinn var einkennalaus og þurfti enga meðferð vegna ofskömmtnunarinnar og var fær um að halda áfram á meðferð með elotuzumabi.

Við ofskömmtnun á að fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótéfni. ATC flokkur: L01XC23.

#### Verkunarháttur

Elotuzumab er ónæmisörvandi IgG1 einstofna mannaaðlagað mótéfni sem beinist einkum að SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7) próteininu. SLAMF7 er tjáð í miklum mæli í mergæxlisfrumum óháð afbrigðilegum frumuferðum. SLAMF7 er einnig tjáð í náttúrulegum drápsfrumum (natural killer cells, NK), eðlilegum plasmafrumum og öðrum ónæmisfrumum þ.m.t. nokkrum T frumu undirhópum, einkjörnungum, B frumum, átfrumum og pDC (plasmacytoid dendritic cells) frumum en greinist ekki í eðlilegum föstum vefjum eða blóðmyndandi stofnfrumum.

Elotuzumab virkjar beint náttúrulegar drápsfrumur gegnum SLAMF7 ferlið og Fc viðtaka og eykur and-mergæxlisvirkni *in vitro*. Elotuzumab beinist einnig að SLAMF7 á mergæxlisfrumum og stuðlar að drápi mergæxlisfrumna fyrir tilstilli NK miðlaðs ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) og átfrumumiðlaðs ADCP (mediated antibody-dependant cellular phagocytosis) vegna milliverkana við Fc viðtaka á sértækum ónæmisfrumum. Í forklínískum líkönum hefur verið sýnt fram á samverkandi áhrif elotuzumabs þegar það er gefið ásamt lenalidomidi, pomalidomidi eða bortezomibi.

## Verkun og öryggi

### *Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (CA204004)*

Í CA204004 sem er slembuð, opin rannsókn var verkun og öryggi Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (E-Ld) metið hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið eina til þrjár meðferðir áður. Hjá öllum sjúklingunum hafði sjúkdómsversnun verið staðfest að lokinni síðustu meðferðinni. Sjúklingar sem svöruðu ekki lenalidomidi voru útilokaðir og 6% sjúklinganna hafði fengið meðferð með lenalidomidi áður. Eftir ígræðslu þurftu sjúklingar að jafna sig í a.m.k. 12 vikur eftir eigin stofnfrumuígræðslu og 16 vikur eftir ósamgena stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar með mýlildi í hjarta eða plasmafrumuhvítblæði voru útilokaðir frá rannsókninni.

Hæfum sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni eða lenalidomid og dexamethason (Ld). Um 4-vikna meðferðarlotur var að ræða þar til sjúkdómur versnaði eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. Elotuzumab 10 mg/kg var gefið í bláæð vikulega fyrstu 2 loturnar og á tveggja vikna fresti eftir það. Fyrir Empliciti innrennsli var dexamethason gefið í aðskildum skömmtum: 28 mg til inntöku og 8 mg í bláæð. Í samanburðarhópnum og vikum án Empliciti var dexamethason 40 mg gefið til inntöku vikulega sem stakur skammtur. Lenalidomid 25 mg var gefið til inntöku einu sinni á dag fyrstu 3 vikur hvernar lotu. Æxlissvörun var metin á 4 vikna fresti.

Alls var 646 sjúklingum slembiraðað í meðferðarhópa: 321 fékk Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni og 325 fengu lenalidomid og dexamethason.

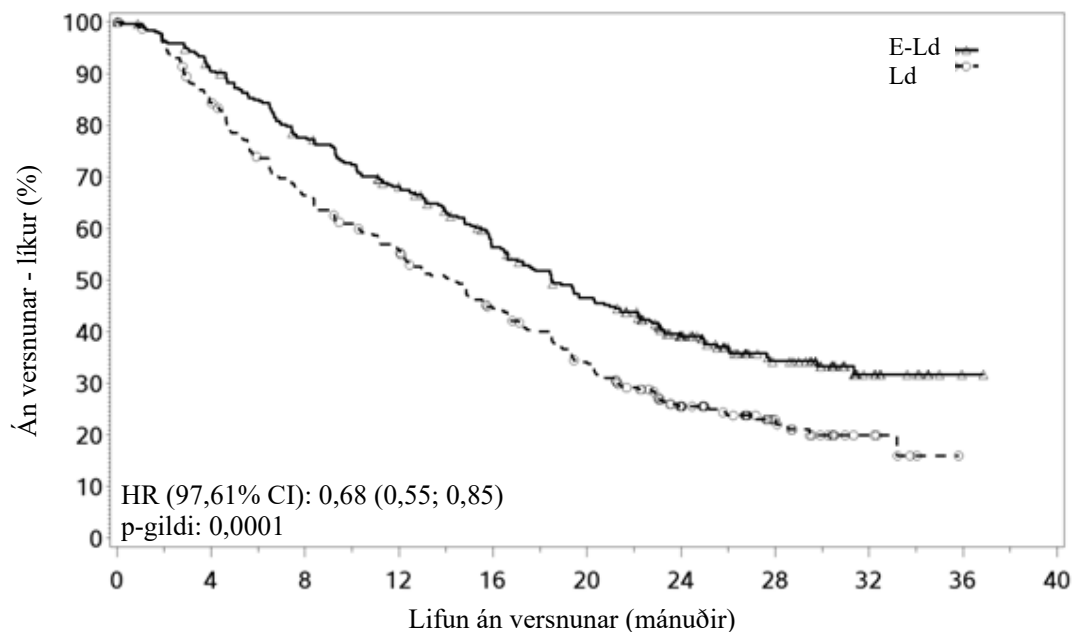
Jafnvægi var á lýðfræðilegum einkennum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 66 ár (á bilinu 37 til 91); 57% sjúklinganna voru eldri en 65 ára; 60% sjúklinganna voru karlar; 84% voru hvítir, 10% af asískum uppruna og 4% svartir. Stigun I samkvæmt ISS (International Staging System) var hjá 43% sjúklinga, stigun II hjá 32% og stigun III hjá 21% sjúklinga. Þeir frumuferðafræðilegu þættir sem auka áhættu, del17p og t(4;14) voru til staðar hjá 32% sjúklinga og hjá 9%, í þeirri röð. Miðgildisfjöldi fyrri meðferða var 2. Þrjátíu og fimm prósent (35%) sjúklinga svöruðu ekki meðferð (versnun á eða innan 60 daga síðustu meðferðar) og 65% fengu bakslag (versnun 60 dögum eftir síðustu meðferð). Fyrri meðferðir fólu í sér: stofnfrumuígræðslu (55%), bortezomib (70%) melphalan (65%), thalidomid (48%) og lenalidomid (6%).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar, lifun án versnunar (progression-free survival (PFS)) var metinn þar sem áhættuhlutfall og heildarsvörunarhlutfall (overall response rate (ORR)) var ákvarðað samkvæmt mati blindaðrar óháðrar nefndar, IRC (Independent Review Committee). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 8 og mynd 1. Miðgildisfjöldi meðferðarlota var 19 hjá Empliciti hópnum og 14 hjá samanburðarhópnum.

**Tafla 8: CA204004 Verkunarniðurstöður**

	<b>E-Ld N = 321</b>	<b>Ld N = 325</b>
<b>PFS (ITT)</b>		
Áhættuhlutfall [97,61% CI]	0,68 [0,55; 0,85]	
Lagskipt log-rank próf p-gildi <sup>a</sup>	0,0001	
Tíðni 1 árs lifunar án versnunar (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Tíðni tveggja ára lifunar án versnunar (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Tíðni þriggja ára lifunar án versnunar <sup>b</sup> (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
<b>Svörun</b>		
Tíðni heildarsvörunar (ORR) <sup>c</sup> n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-gildi <sup>d</sup>	0,0002	
Algjör svörun (CR + sCR) <sup>e</sup> n (%)	14 (4,4) <sup>f</sup>	24 (7,4)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Hlutasvörun (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Sameinuð svörun (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
<b>Heildarlifun<sup>g</sup></b>		
Áhættuhlutfall [95% CI]	0,77 [0,61; 0,97]	
Lagskipt log-rank próf p-gildi	0,0257 <sup>h</sup>	
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI]	43,7 [40,34; NE]	39,6 [33,25; NE]
<sup>a</sup>	p-gildi byggt á log-rank prófi lagskipt samkvæmt B2 microglobulinum (<3,5 mg/l á móti ≥ 3,5 mg/l), fjöldi fyrri meðferða (1 á móti 2 eða 3) og fyrri ónæmistemprandi meðferð (engin miðað við fyrri thalidomid meðferð, aðeins miðað við aðra meðferð).	
<sup>b</sup>	Fyrirfram skilgreind greining á tíðni 3-ára lifunar án versnunar var gerð og byggðist á að lágmarki 33 mánaða eftirfylgni.	
<sup>c</sup>	Viðmið EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).	
<sup>d</sup>	p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi lagskipt samkvæmt B2 microglobulinum (<3,5 mg/l miðað við ≥ 3,5 mg/l), fjöldi fyrri meðferða (1 miðað við 2 eða 3) og fyrri ónæmistemprandi meðferð (engin miðað við fyrri thalidomid meðferð, aðeins miðað við aðra meðferð).	
<sup>e</sup>	Algjör svörun (CR) + ströng algjör svörun (sCR).	
<sup>f</sup>	Tíðni algjörar svörunar hjá Empliciti hópnum getur verið vanmetin vegna truflandi áhrifa einstofna mót efna elotuzumabs við mót efnalitun og greiningu sermispróteina við rafdrátt.	
<sup>g</sup>	Fyrirframskilgreind bráðabirgðagreining á heildarlifun var gerð sem byggist á 35,4 mánaða lágmarks eftirfylgni.	
<sup>h</sup>	Bráðabirgðagreining á heildarlifun uppfyllti ekki sérskilgreind mörk í meðferðarætluninni til þess að stöðva snemma fyrir heildarlifun (p ≤ 0,014).	

**Mynd 1: CA204004 Lifun án versunar**



Fjöldi þátttakenda í áhættu

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

Samræmi var á bata sem kom í ljós við lifun án versunar hjá öllum undirhópum án tillits til aldurs (< 65 á móti ≥ 65), áhættu, hvort sem um var að ræða frumuérfafræðilegu skilgreiningarnar del17p eða t(4;14), stigun samkvæmt ISS, fjölda fyrri meðferða, fyrri útsetningu fyrir ónæmistemprun, fyrri útsetningu fyrir bortezomibi, stöðu bakslags, hvort meðferð var svarað eða ekki, eða nýrnastarfsemi eins og sýnt er í töflu 9.

**Tafla 9: CA204004 Verkunarniðurstöður undirhópa**

Lýsing á undirhópi	E-Ld N = 321 Miðgildi lifunar án versunar (mánuðir) [95% CI]	Ld N = 325 Miðgildi lifunar án versunar (mánuðir) [95% CI]	Áhættuhlutfall [95% CI]
<b>Aldur</b>			
< 65 ára	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
> 65 ára	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
<b>Áhættuþættir</b>			
Mikil áhætta	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Meðaláhætta	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
<b>Frumuérfafræðilegir flokkar</b>			
del17p til staðar	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
del17p ekki til staðar	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
t(4;14) til staðar	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
t(4;14) ekki til staðar	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]



**ISS stigun**

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]

**Fyrri meðferðir**

Fjöldi fyrri meðferða = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Fjöldi fyrri meðferða = 2 eða 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Fyrri thalidomid meðferð	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Engin ónæmistemprandi meðferð áður	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Fyrri útsetning fyrir bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Engin útsetning fyrir bortezomib áður	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]

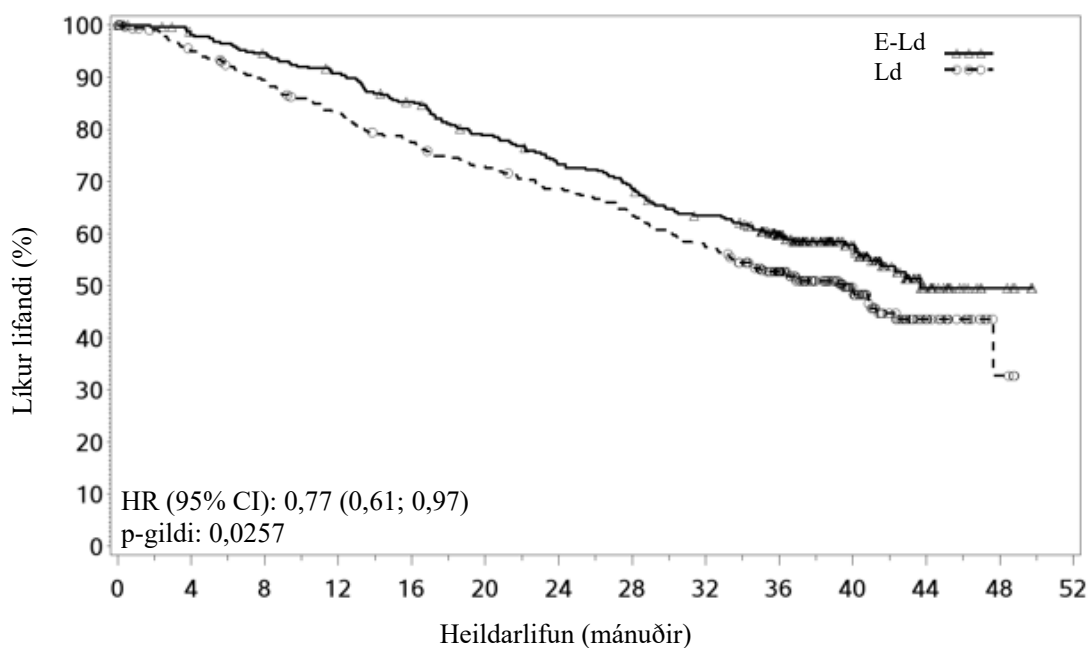
**Svar við meðferð**

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

**Nýrnastarfsemi**

Upphafsgildi kreatínínúthreinsunar < 60 ml/mín.	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Upphafsgildi kreatínínúthreinsunar >60 ml/mín.	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Tíðni 1-, 2- og 3-ára heildarlifunar fyrir Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni var 91%, 73% og 60%, talið í sömu röð, miðað við 83%, 69% og 53%, talið í sömu röð, fyrir meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni (sjá mynd 2).

**Mynd 2: CA204004 Heildarlifun**

Fjöldi þátttakenda í áhættu

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

### *Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (CA204125)*

CA204125 er slembuð, opin rannsókn gerð til þess að meta verkun og öryggi Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (E-Pd) hjá sjúklingum með mergæxli sem svarar ekki meðferð eða er endurkomið og svarar ekki meðferð og hafa fengið a.m.k. tvær fyrri meðferðir þ.m.t. lenalidomid og proteasom hemil og sjúkdómur hafði ágerst á 60 dögum eða innan við það við síðustu meðferð. Sjúklingar svöruðu ekki meðferð ef sjúkdómur hafði ágerst á 60 dögum eða innan við það við meðferð með lenalidomidi og proteasom hemli og á 60 dögum eða innan við það við síðustu meðferð, eða fengu bakslag og ekki svarað meðferð ef þeir höfðu náð a.m.k. hlutasvörun við fyrri meðferð með lenalidomidi og proteasom hemli en sjúkdómur ágerðist innan 6 mánaða og var orðinn ágengur á 60 dögum eða innan við það eftir að síðustu meðferð lauk. Sjúklingar með úttaugakvilla af stigi 2 eða hærra voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum með E-Pd.

Alls var 117 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu meðferð: 60 fengu elotuzumab ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (E-Pd) og 57 fengu pomalidomid og dexamethason (Pd). Meðferð var gefin í 4-vikna lotum (28-daga lota) þar til sjúkdómur versnaði eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. Elotuzumab 10 mg/kg var gefið í bláæð vikulega fyrstu 2 loturnar og mg/kg á 4 vikna fresti eftir það.

Dexamethason var gefið dag 1, 8, 15 og 22 í hverri lotu. Í þeim vikum sem Empliciti innrennsli var gefið var dexamethason gefið fyrir Empliciti í aðskildum skömmtum: þeir sem voru ≤ 75 ára fengu 28 mg til inntöku og 8 mg í bláæð og þeir sem voru > 75 ára fengu 8 mg til inntöku og 8 mg í bláæð. Í vikum án Empliciti innrennslis og í samanburðarhópnum fengu þeir sem voru ≤ 75 ára 40 mg til inntöku og þeir sem voru > 75 ára fengu 20 mg dexamethason til inntöku. Æxlissvörun var metin á 4 vikna fresti.

Jafnvægi var á lýðfræðilegum einkennum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 36 til 81); 62% sjúklinganna voru eldri en 65 ára; 57% sjúklinganna voru karlar; 77% voru hvítir, 21% af asískum uppruna og 1% svartir. Stigun I samkvæmt ISS (International Staging System) var hjá 50% sjúklinga, stigun II hjá 38% og stigun III hjá 12% sjúklinga. Litningafrávik samkvæmt FISH voru (17p) úrfelling hjá 5%, (4;14) yfirfærsla hjá 11% og (14;16) yfirfærsla hjá 7% sjúklinga. Ellefu (9,4%) sjúklinga voru með hááhættu mergæxli. Miðgildisfjöldi fyrri meðferða var 3. Áttatíu og sjö prósent (87%) sjúklinga svaraði ekki meðferð með lenalidomidi, 80% svaraði ekki meðferð með proteasom hemli og 70% sjúklinga svaraði hvorki meðferð með lenalidomidi né proteasom hemli. Fyrri meðferðir fólu í sér: stofnfrumuígæðslu (55%), bortezomib (100%), lenalidomid (99%), cyclophosphamid (66%), melphalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%), and daratumumab (3%).

Miðgildisfjöldi meðferðarlota var 9 hjá E-Pd hópnum og 5 hjá Pd hópnum.

Aðalendapunktur var lifun án versunar metið af rannsakanda samkvæmt breyttu IMWG (International Myeloma Working Group) viðmiði. Miðgildi PFS (ITT) var 10,25 mánuðir (95% CI: 5,59; NE) hjá E-Pd hópnum og 4,67 mánuðir (95% CI: 2,83; 7,16) hjá Pd hópnum. PFS og ORR var einnig metið af IRC.

Niðurstöður fyrir PFS samkvæmt rannsakanda og samkvæmt IRC eru teknar saman í töflu 10 (lágmarkseftirfylgni er 9,1 mánuður). Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar samkvæmt rannsakanda er sýnt á mynd 3.

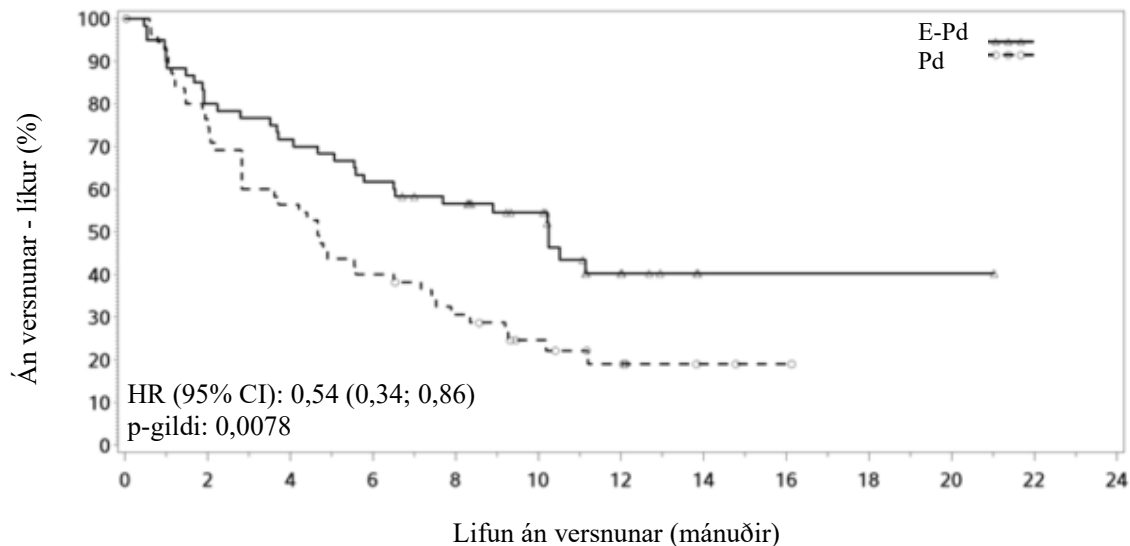
**Tafla 10: CA204125 Verkunarniðurstöður**

	Mat rannsakanda		Mat IRC <sup>f</sup>	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
<b>PFS (ITT)</b>				
Áhættuhlutfall [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Lagskipt log-rank próf p-gilda <sup>a</sup>	0,0078		0,0043	

Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum [95% CI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83 (7,62)]
<b>Svörun</b>				
Tíðni heildarsvörunar (ORR) <sup>b</sup> n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0 66,3]	15 (26,3) [15,5 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-gildi <sup>c</sup>	0,0029		0,0002	
Algjör svörun (CR + sCR) <sup>d</sup> n (%)	5 (8,3) <sup>e</sup>	1 (1,8)	0 (0,0) <sup>e</sup>	0 (0,0)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Hlutasvörun (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Sameinuð svörun (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

- <sup>a</sup> p-gildi byggt á log-rank prófi lagskiptu samkvæmt stigun sjúkdóms við upphaf rannsóknar (International Staging System I-II miðað við III) og fjöldi fyrri meðferða (2-3 miðað við ≥ 4) við slembiröðun.
- <sup>b</sup> breytt IMWG (International Myeloma Working Group) viðmið.
- <sup>c</sup> p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi lagskipt samkvæmt stigun sjúkdóms við upphaf rannsóknar (International Staging System I-II miðað við III) og fjöldi fyrri meðferða (2-3 miðað við ≥ 4) við slembiröðun.
- <sup>d</sup> Algjör svörun (CR) + ströng algjör svörun (sCR).
- <sup>e</sup> Tíðni algjörar svörunar hjá Empliciti hópunum getur verið vanmetin vegna truflandi áhrifa einstofna mótefna elotuzumabs við mótefnalitun og greiningu sermispróteina við rafdrátt.
- <sup>f</sup> IRC mat var gert eftirá.

**Mynd 3: CA204125 Lifun án versnunar samkvæmt rannsakanda**



Fjöldi þátttakenda í áhættu

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

PFS ITT úttekt rannsakanda var metin hjá nokkrum undirhópum m.a. með tilliti til aldurs (< 65 miðað við ≥ 65), kynþáttar, stigunar samkvæmt ISS, fyrri meðferða, ígræðis, áhættuflokkunar, ECOG stöðu, kreatínínúthreinsunar og frumuerfðafræðilegra frábrigða. Yfirleitt var samræmi varðandi lifun án versnunar hjá ITT þýði í meðferðarhópunum með tilliti til undirhópa. Hinsvegar á að taka niðurstöðurnar með varúð þar sem samræmi með tilliti til verkunar hjá mismunandi undirhópum var metið hjá mjög takmörkuðum fjölda sjúklinga sem voru í mismunandi undirhópum sem er viss hindrun.

Heildarlifun(OS) var lykilaukaendapunktur rannsóknarinnar. Niðurstöður fyrir heildarlifun úr könnunargreiningunni voru ekki tilbúnar í lok gagnasöfnunar (29. nóvember 2018) þar sem lágmarkseftirfylgni var 18,3 mánuðir. Alls voru 40 (67%) sjúklingar á lífi í E-Pd hópnun og 29 (51%) í Pd hópnun. Miðgildi heildarlifunar var ekki náð í E-Pd meðferðarhópnun. Áhættuhlutfall og 95% CI var 0,54 (0,30; 0,96).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf elotuzumabs voru rannsökuð hjá sjúklingum með mergæxli. Lyfjahvörf elotuzumabs eru ólínuleg, þar sem úthreinsun minnkar með stærri skömmtum frá 0,5-20 mg/kg.

### Frásog

Elotuzumab er gefið í bláæð og því er aðgengi tafarlaust og algjört.

### Dreifing

Margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls elotuzumabs við ráðlagða skammtáætlun ásamt lenalidomidi/dexamethasoni við jafnvægi er 5,7 l (CV: 23%) og 5,6 l (CV: 21%) ásamt pomalidomidi/dexamethasoni

### Umbrot

Umbrotsferli elotuzumabs hefur ekki verið lýst. Þar sem um IgG einstofna mótefni er að ræða er gert ráð fyrir að elotuzumab brotni niður í lítil peptíð og aminosýrur með niðurbrotsferlum.

### Brotthvarf

Margfeldismeðaltal heildar úthreinsunar elotuzumabs við 10 mg/kg (í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni) við jafnvægi er 0,194 l/sólarhring (CV: 62,9%). Þegar notkun elotuzumabs í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni eða ásamt pomalidomidi og dexamethasoni er hætt minnkar þéttni elotuzumabs í u.þ.b. 3% (u.þ.b. 97% skilst út eins og áætlað með 5 helmingunartímum) af áætlaðri hámarkssermisþéttni við jafnvægi sem gengið er út frá, á 3 mánuðum.

### Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hjá 440 sjúklingum eykst úthreinsun elotuzumabs með aukinni líkamspýngd sem styður að skammtar byggjast á þýngd. Greining á lyfjahvörfum bendir til að eftirfarandi þættir hafi engin klínísk mikilvæg áhrif á úthreinsun elotuzumabs: aldur, kyn, kynþáttur, upphafsgildi LDH, albumín, skert nýrnastarfsemi, vægt skert lifrarstarfsemi og gjöf ásamt lenalidomidi/dexamethasoni eða pomalidomidi/dexamethasoni. Markmiðluð úthreinsun elotuzumabs eykst með aukinni þéttni M-próteins í sermi.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Í opinni rannsókn (CA204007) var lagt mat á lyfjahvörf elotuzumabs í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni hjá sjúklingum með mergæxli með misskerta nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt gildum kreatínínúthreinsunar). Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf elotuzumabs voru metin hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 90 ml/mín.; N = 8), alvarlega skerta nýrnastarfsemi án skilunar (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.; N = 9) eða lokastignýrnasjúkdóm sem þarfnast skilunar (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.; N = 9). Klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum elotuzumabs var ekki fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (með eða án skilunar) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Empliciti er IgG1 einstofna mótefni sem skilst aðallega út með niðurbroti. Þannig að ólíklegt er að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun þess. Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun Empliciti voru metin með greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi

(heildarbilirúbín  $\leq$  og eðlileg efri mörk og AST  $>$  eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín  $<$  1 til 1,5-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er; N = 33). Klínískt marktækur munur var ekki fyrir hendi á úthreinsun Empliciti hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Elotuzumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín  $>$  1,5 til 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er) eða alvarlega skerta (heildarbilirúbín  $>$  3-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er) lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Elotuzumab þekkir aðeins manna SLAMF7 prótein. Þar sem elotuzumab þekkir ekki SLAMF7 prótein nema úr mönnum, eiga *in vivo* upplýsingar úr dýrarannsknum ekki við. Á sama hátt eru upplýsingar um krabbameinsvaldandi áhrif elotuzumabs hjá dýrum ekki fyrir hendi og rannsóknir á eiturverkunum á frjósemi og föstur-fösturvísi voru ekki heldur gerðar. Forklínískar rannsóknir á öryggi samanstanda aðallega af takmörkuðum *in vitro* mannafrumu/vefjaransknum þar sem engar upplýsingar um öryggi komu fram.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Natriumsítrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Pólýsorbit 80

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

#### Órofið hettuglas

3 ár.

#### Eftir blöndun og þynningu

Tafarlaust skal færa blönduðu lausnina úr hettuglasinu yfir í innrennslispokann.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun og þynningu í 24 klst. við 2°C - 8°C og varið gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C varið gegn ljósi. Hvorki má frýsta blönduðu né þynntu lausnina. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 8 klst. af heildar 24 klst. við 20°C – 25°C og í ljósi. Tímabil lyfjagjafar á að vera innfalið í þessum 8 klst.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá kafla 6.3 fyrir geymsluskilyrði eftir blöndun eða þynningu lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml glerhettuglas af tegund I, lokað með gráum bútýltappa og innsiglað með álhettu með pólýpropylen smelluhnappi og inniheldur annaðhvort 300 mg eða 400 mg elotuzumab. Innsiglissemelluhnappurinn er beinhvítur fyrir 300 mg og blár fyrir 400 mg. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Útreikningur skammts

Skammt skal reikna út (mg) og ákvarða fjölda hettuglasa sem þarf fyrir skammtinn (10 mg/kg eða 20 mg/kg) byggt á þyngd sjúklings. Fleiri en eitt hettuglas af Empliciti getur þurft til að fá heildarskammt fyrir sjúklinginn.

- Heildarskammtur elotuzumabs í mg jafngildir þyngd sjúklings í kg margfaldað með skammti elotuzumabs (10 eða 20 mg/kg, sjá kafla 4.2).

### Blöndun hettuglasa

Hvert hettuglas Empliciti er blandað með smitgát með hentugri stærð af sprautu og nál af vídd 18 eða minni eins og sýnt er í töflu 12. Lítilsháttar bakþrýstingur getur orðið þegar vatnið fyrir stungulyf er látið út í, sem er eðlilegt.

**Tafla 12: Leiðbeiningar um blöndun**

Styrkur	Magn af vatni fyrir stungulyf sem er nauðsynlegt til blöndunar	Endanlegt magn blandaðs Empliciti í hettuglasinu (að meðtöldu magninu sem kemur í stað massans)	Styrkur eftir blöndun
300 mg hettuglas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hettuglas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Haldið hettuglasinu uppréttu og þyrlið lausninni með því að snúa hettuglasinu til að leysa frostþurrkaða massann upp. Hvolfið hettuglasinu nokkrum sinnum til þess að leysa allt duft upp sem getur verið efst í hettuglasinu eða á tappanum. Forðist kröftugar hreyfingar. EKKI HRISTA. Frostþurrkaða duftið á að leysast upp á innan við 10 mínútum.

Þegar allt fasta efnið er alveg uppleyst á að láta blönduðu lausnina standa í 5 til 10 mínútur. Blandaða lausnin er litlaus til lítilsháttar gulleit, og tær eða mjög ópallýsandi lausn. Empliciti á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ef agnir eða mislitun kemur í ljós á að fleygja lausninni.

### Undirbúningur innrennslislausnar

Blandaða lausn á að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða 5% glúkósa stungulyfi fyrir endanlega þéttni innrennslis á bilinu 1 mg/ml og 6 mg/ml. Magn natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs eða 5% glúkósa stungulyfs á að aðlaga þannig að það fari ekki yfir 5 ml/kg líkamsþyngdar sjúklings fyrir hvern skammt af Empliciti.

Reiknið út magn (ml) þynningarefnis (annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða 5% glúkósa stungulyf) sem þarf fyrir blöndun innrennslislausnar fyrir viðkomandi sjúkling.

Dragið nauðsynlegt magn fyrir útreiknaðan skammt úr hverju hettuglasi að hámarki 16 ml úr 400 mg hettuglasi og 12 ml úr 300 mg hettuglasi. Í hverju hettuglasi er yfirmagn til þess að tryggja að nægjanlegt magn sé til þess að draga upp.

Færið það sem hefur verið dregið upp úr þeim hettuglösum sem á að nota í samræmi við útreiknaðan skammt viðkomandi sjúklings í einn innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýolefin sem inniheldur útreiknað magn þynningarefnis. Blandið innrennslislausnina gætilega með handvirkum snúningi. Má ekki hrista.

Empliciti er eingöngu einnota. Fargið ónotaðri lausn í hettuglasinu.

#### Lyfjagjöf

Allt Empliciti innrennslið skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslisetti sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2-1,2 µm), með sjálfvirkri innrennslisdælu.

Empliciti innrennsli er samrýmanlegt með:

- ílátum úr PVC og pólýolefin
- PVC innrennslisettum
- pólýethersulfon og nælon síu með gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm.

Empliciti innrennsli á að hefja með innrennslishraða 0,5 ml/mín. fyrir 10 mg/kg skammt og 3 ml/mín. fyrir 20 mg/kg skammt. Ef lyfið þolist vel má auka innrennslishraðann smátt og smátt eins og lýst er í töflu 3 og 4 (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf). Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Empliciti innrennslislausn á að nota strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C varið gegn ljósi. Hvorki má frysta blönduðu né þynntu lausnina. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 8 klst. af heildar 24 klst. við 20°C – 25°C og í ljósi. Tímabil lyfjagjafar á að vera innifalið í þessum 8 klst.

#### Förgun

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnar til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/16/1088/001-002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. maí 2016.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
elotuzumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg elotuzumab.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: súkrósi, natriumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbat 80. Sjá fylgiseðil fyrir frekari  
upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1088/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
MIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS**

Empliciti 300 mg þykknisstofn  
elotuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg elotuzumab.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbat 80. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

300 mg þykknisstofn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
i.v.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/16/1088/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
elotuzumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg elotuzumab.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: súkrósi, natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbat 80. Sjá fylgiseðil fyrir frekari  
upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1088/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
MIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS**

Empliciti 400 mg þykknisstofn  
elotuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg elotuzumab.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: súkrósi, natriumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbat 80. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

400 mg þykknisstofn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
i.v.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/16/1088/002

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

elotuzumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Empliciti og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Empliciti
3. Hvernig nota á Empliciti
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Empliciti
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Empliciti og við hverju það er notað

Empliciti inniheldur virka efnið elotuzumab sem er einstofna mótefni, tegund próteins sem ætlað er að þekkja og tengjast sérstöku markefni í líkamanum. Elotuzumab tengist markpróteini sem kallað er SLAMF7. SLAMF7 er í miklu magni á yfirborði mergæxlisfrumna og á ákveðnum frumum í ónæmiskerfinu (náttúrulegar drápsfrumur). Þegar elotuzumab tengist SLAMF7 á mergæxlisfrumunni eða náttúrulegu drápsfrumunni örvar það ónæmiskerfið til að ráðast á og eyðileggja mergæxlisfrumur.

Empliciti er notað við mergæxli (krabbamein í beinmerg) hjá fullorðnum. Empliciti verður gefið ásamt lenalidomidi og dexamethasoni eða ásamt pomalidomidi og dexamethasoni. Mergæxli er krabbamein ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna sem kallaðar eru plasmafrumur. Þessar frumur skipta sér stjórnaust og safnast fyrir í beinmerg. Þetta veldur skemmdum í beinum og nýrum.

Empliciti er notað ef krabbameinið hefur ekki svarað meðferð eða hefur komið aftur eftir ákveðna meðferð

#### 2. Áður en byrjað er að nota Empliciti

##### Ekki má nota Empliciti:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir elotuzumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). Talaðu við lækninn ef þú ert ekki viss.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

##### Viðbrögð við innrennslis

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef innrennslisviðbrögð sem talin eru upp fremst í kafla 4 koma fram. Þessar aukaverkanir koma aðallega fram meðan á innrennslis fyrsta skammts stendur eða að því loknu. Fylgst verður með þér með tilliti til vísbendinga um þessi áhrif meðan á innrennslinu stendur og að því loknu.

Það fer eftir alvarleika innrennslisviðbragða hvort þú þurfir viðbótarmeðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla og draga úr einkennum eða hvort hlé verði gert á innrennsli Empliciti. Þegar einkennin hverfa eða batna má halda innrennslinu áfram hægar og hraða því smám saman ef einkennin koma ekki til baka. Læknirinn ákveður hugsanlega að halda ekki áfram Empliciti meðferð ef kröftug innrennslisviðbrögð koma fram.

Fyrir hvert Empliciti innrennsli færðu lyf sem draga úr innrennslisviðbrögðum (sjá kafla 3 „Hvernig nota á Empliciti, Lyf sem gefin eru fyrir hvert innrennsli“).

Áður en meðferð með Empliciti hefst verður einnig að lesa varnaðarorð og varúðarreglur í fylgiseðli allra lyfja sem tekin eru ásamt Empliciti vegna upplýsinga sem tengjast þeim lyfjum. Þegar lenalidomid er notað þarf sérstaklega að vera vakandi fyrir þungunarprófunum og getnaðarvörnum (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“ í þessum kafla).

### **Börn og unglingar**

Empliciti er ekki ætlað börnum og unglimum yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Empliciti**

Látid lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur sem taka Empliciti

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki á að nota Empliciti á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega ráðlagt það. Áhrif Empliciti á meðgöngu eða hugsanleg skaðleg áhrif þess á fóstur eru ekki þekkt.

- Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Empliciti stendur, ef einhverjar líkur eru á að þær verði þungaðar.
- Ef þungun á sér stað meðan á notkun Empliciti stendur á að láta lækninn vita.

Þegar Empliciti er gefið ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi þarf að fylgja áætlun lenalidomids eða pomalidomids til að koma í veg fyrir þungun (sjá fylgiseðil fyrir lenalidomid eða pomalidomid). **Gert er ráð fyrir að lenalidomid og pomalidomid geti haft skaðleg áhrif á fóstur.**

Ekki er þekkt hvort elotuzumab skilst út í brjóstamjólki eða hvort það er hætta fyrir börn sem eru á brjósti. Elotuzumab verður gefið ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi og stöðva á brjóstgjöf vegna meðferðar með lenalidomidi eða pomalidomidi.

#### Karlar sem taka Empliciti

Nota skal smokk þegar Empliciti er tekið og í 180 daga eftir að meðferð er hætt til að tryggja að rekkjunautur verði ekki þungaður.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Empliciti hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef innrennslisviðbrögð koma fram (hiti, hrollur, hár blóðþrýstingur sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) skaltu þó hvorki aka, hjóla né nota vélar fyrr en aukaverkunin gengur til baka.

### **Empliciti inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Empliciti

#### Hve mikið Empliciti á að gefa

Magn Empliciti sem þú færð er reiknað út frá líkamspýngd.

#### Hvernig er Empliciti gefið

Þú færð Empliciti undir eftirliti reynds læknis. Það er gefið í bláæð með dreypi (innrennsli) á nokkrum klukkustundum.

Empliciti er gefið í meðferðarlotum sem eru 28 dagar (4 vikur) ásamt öðrum lyfjum við mergæxli.

Við gjöf ásamt lenalidomídi og dexamethasoni er Empliciti gefið samkvæmt eftirfarandi:

- Í lotu 1 og 2, einu sinni í viku, á degi 1, 8, 15 og 22.
- Í lotu 3 og síðari lotum, á tveggja vikna fresti á degi 1 og 15.

Við gjöf ásamt pomalidomídi og dexamethasoni er Empliciti gefið samkvæmt eftirfarandi:

- Í lotu 1 og 2, einu sinni í viku, á degi 1, 8, 15 og 22.
- Í lotu 3 og síðari lotum, einu sinni á 4 vikna fresti á degi 1.

Læknirinn heldur meðferð með Empliciti áfram svo lengi sem sjúkdómurinn batnar eða stendur í stað og aukaverkanir eru þolanlegar.

#### Lyf sem gefin eru fyrir hvert innrennsli

Nauðsynlegt er að gefa eftirfarandi lyf fyrir hvert innrennsli með Empliciti til þess að draga úr hugsanlegum innrennslisviðbrögðum:

- lyf sem dregur úr ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
- lyf sem dregur úr bólgu (dexamethason)
- lyf sem dregur úr verkjum og hita (paracetamól)

#### Ef þú missir af Empliciti skammti

Empliciti er notað ásamt öðrum lyfjum við mergæxli. Ef seinkun verður á gjöf einhvers lyfs í meðferðinni, hlé gert eða meðferð stöðvuð ákveður læknirinn hvernig halda skuli meðferðinni áfram.

#### Ef notaður er stærri skammtur af Empliciti en mælt er fyrir um

Empliciti er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi þannig að ólíklegt er að þú fái of mikið. Ef svo ólíklega vill til að ofskömmtun verður, fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

#### Ef hætt er að nota Empliciti

Ef meðferð með Empliciti er hætt getur það stöðvað áhrif lyfsins. Ekki má hætta meðferðinni án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða við þig um aukaverkanirnar og útskýra áhættuna og ávinninginn af meðferðinni.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum með elotuzumabi:

#### Innrennslisviðbrögð

Empliciti hefur verið tengt innrennslisviðbrögðum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“). **Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þér líður illa á meðan innrennsli stendur.**

Hér fyrir neðan eru dæmigerð einkenni sem tengjast innrennslisviðbrögðum talin upp:

- Hiti
- Hrollur
- Hár blóðþrýstingur

Önnur einkenni geta einnig komið fram. Læknirinn getur hugsanlega hægt á innrennsli eða gert hlé á því til að ráða bót á einkennum.



## Aðrar aukaverkanir

### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti
- Særindi í hálsi
- Lungnabólga
- Þyngdartap
- Fá hvít blóðkorn
- Hósti
- Kvef
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Þreyta eða máttleysi

### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Brjóstverkur
- Blóðtappar í bláæðum (segamyndun)
- Sársaukafull húðútbrot með blöðrum (ristill, belti)
- Nætursviti
- Breytt geðslag
- Minnkað næmi, einkum í húð
- Ofnæmisviðbrögð
- Sársauki í munni/hálsi/særindi í hálsi

### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð

Látið lækinn tafarlaust vita ef einhver ofangreind aukaverkun kemur fram. Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Empliciti

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun á tafarlaust að færa blönduðu lausnina úr hettuglasinu yfir í innrennslispokann.

Eftir þynningu verður innrennsli að vera lokið innan 24 klst. Lyfið á að nota strax. Ef það er ekki notað strax má geyma innrennslislausnina í kæli (2°C - 8°C) í allt að 24 klst.

Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Empliciti inniheldur

- Virka innihaldsefnið er elotuzumab.  
Hvert hettuglas inniheldur 300 mg eða 400 mg elotuzumab.  
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru súkrósi, natríumsítrat (sjá kafla 2 „Empliciti inniheldur natríum”), sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbit 80.

### Lýsing á útliti Empliciti og pakkningastærðir

Empliciti stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn) er hvítur til beinhvítur massi í heilu lagi eða í molum sem kemur í glerhettuglasi.

Empliciti er í pakkningum með 1 hettuglasi.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### 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  
0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

### Undirbúningur og gjöf Empliciti

#### Útreikningur skammts

Skammt skal reikna út (mg) og ákvarða fjölda hettuglasa sem þarf fyrir skammtinn (10 mg/kg eða 20 mg/kg) byggt á þyngd sjúklings. Fleiri en eitt hettuglas af Empliciti getur þurft til að fá heildarskammt fyrir sjúklinginn.

- Heildarskammtur elotuzumabs í mg jafngildir þyngd sjúklings í kg margfaldað með skammti elotuzumabs (10 eða 20 mg/kg).

#### Blöndun hettuglasa

Hvert hettuglas Empliciti er blandað með smitgát með hentugri stærð af sprautu og nál af vídd 18 gauge eða minni eins og sýnt er í töflu 1. Lítilsháttar bakþrýstingur getur orðið þegar vatnið fyrir stungulyf er látið út í, sem er eðlilegt.

**Tafla 1: Leiðbeiningar um blöndun**

Styrkur	Magn af vatni fyrir stungulyf sem er nauðsynlegt til blöndunar	Endanlegt magn blandaðs Empliciti í hettuglasinu	Styrkur eftir blöndun
300 mg hettuglas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hettuglas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Haldið hettuglasinu uppréttu og þyrlið lausninni með því að snúa hettuglasinu til að leysa frostþurrkaða massann upp. Hvolfið hettuglasinu nokkrum sinnum til þess að leysa allt duft upp sem getur verið efst í hettuglasinu eða á tappanum. Forðist kröftugar hreyfingar. EKKI HRISTA. Frostþurrkaða duftið á að leysast upp á innan við 10 mínútum.

Þegar allt fasta efnið er alveg uppleyst á að láta blönduðu lausnina standa í 5 til 10 mínútur. Blandaða lausnin er litlaus til lítilsháttar gulleit, og tær eða mjög ópallýsandi lausn. Empliciti á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ef agnir eða mislitun kemur í ljós á að fleygja lausninni.

#### Undirbúningur innrennslislausnar

Blandaða lausn á að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða 5% glúkósa stungulyfi fyrir endanlega þéttni innrennslis á bilinu 1 mg/ml og 6 mg/ml. Magn natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs eða 5% glúkósa stungulyfs á að aðlaga þannig að það fari ekki yfir 5 ml/kg líkamsþyngdar sjúklings fyrir hvern skammt af Empliciti.

Reiknið út magn (ml) þynningarefnis (annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða 5% glúkósa stungulyf) sem þarf fyrir blöndun innrennslislausnar fyrir viðkomandi sjúkling.

Dragið nauðsynlegt magn fyrir útreiknaðan skammt úr hverju hettuglasi að hámarki 16 ml úr 400 mg hettuglasi og 12 ml úr 300 mg hettuglasi. Í hverju hettuglasi er yfirmagn til þess að tryggja að nægjanlegt magn sé til þess að draga upp.

Færið það sem hefur verið dregið upp úr þeim hettuglösnum sem á að nota í samræmi við útreiknaðan skammt viðkomandi sjúklings í einn innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýolefin sem inniheldur útreiknað magn þynningarefnis. Blandið innrennslislausnina gætilega með handvirkum snúningi. Má ekki hrista.

Empliciti er eingöngu einnota. Fargið ónotaðri lausn í hettuglasinu.

#### Lyfjagjöf

Allt Empliciti innrennslid skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslissetti sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2-1,2 µm), með sjálfvirkri innrennslisdælu.

Empliciti innrennsli er samrýmanlegt með:

- ílátum úr PVC og pólýolefin
- PVC innrennslisettum
- pólýethersulfon og nælon síu með gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm.

#### *Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg*

Empliciti 10 mg/kg innrennsli á að hefja með innrennslishraða 0,5 ml/mín. Ef lyfið þolist vel má auka innrennslishraðann smátt og smátt eins og lýst er í töflu 2. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

**Tafla 2: Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg**

Lota 1, skammtur 1		Lota 1, skammtur 2		Lota 1, skammtur 3 og 4 og allar síðari lotur
Tími	Hraði	Tími	Hraði	Hraði
0 - 30 mín.	0,5 ml/mín.	0 - 30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
30 - 60 mín.	1 ml/mín.	≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	
≥ 60 mín.	2 ml/mín.*	-	-	

\* Þessum hraða haldið þar til innrennsli er lokið.

#### *Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg*

20 mg/kg skammt af Empliciti innrennsli á að hefja með innrennslishraða 3 ml/mín. Ef innrennslið þolist vel má auka innrennslishraðann í þrepum eins og lýst er í töflu 3. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Hjá sjúklingum þar sem hraðinn hefur verið aukinn í 5 ml/mín. fyrir 10 mg/kg skammt verður að minnka hraðann í 3 ml/mín. við fyrsta innrennsli fyrir 20 mg/kg.

**Tafla 3: Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg**

Skammtur 1		Skammtur 2 og allir síðari skammtar
Tími	Hraði	Hraði
0 - 30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	

\* Þessum hraða haldið áfram þar til innrennsli er lokið.

Empliciti innrennslislausn á að nota strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C og varið gegn ljósi. Hvorki má frysta blönduðu né þynntu lausnina. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 8 klst. af heildar 24 klst. við 20°C – 25°C og í ljósi. Tímabil lyfjagjafar á að vera innifalið í þessum 8 klst.

#### **Förgun**

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnarinnar til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.