

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett fih 400 mg elotuzumab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab huwa prodott f'ċelloli NS0 permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

It-trab huwa abjad għal abjad jagħti fl-isfar sħiħ jew kejk imfarrak.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Empliciti huwa indikat flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone għall-kura ta' majeloma multipla f'pazjenti adulti li rċevew għallinqas terapija waħda preċedenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Empliciti huwa indikat flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone għall-kura ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li rċevew tal-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta' proteasome u wrew progressjoni tal-marda fuq l-aħħar terapija (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Elotuzumab għandha tinbeda u tkun sorveljata minn tobbja esperjenzati fil-kura ta' majeloma multipla.

Premedikazzjoni għall-prevenzjoni ta' reazzjoni għall-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-premedikazzjonijiet li ġejjin 45-90 minuta qabel l-infużjoni ta' Empliciti (ara sezzjoni 4.4):

- Dexamethasone 8 mg ġol-vina
- Imblokkatur H1: diphenhydramine (25-50 mg mill-ħalq jew ġol-vina) jew imblokkatur H1 ekwivalenti.

- Imblokkatur H2: ranitidine (50 mg ġol-vina jew 150 mg mill-halq) jew imblokkatur H2 ekwivalenti.
- Paracetamol (650-1000 mg mill-halq).

Immaniġġjar tar-reazzjoni għall-infużjoni

Jekk reazzjoni għall-infużjoni ta' \geq Grad 2 isseħħ meta jinghata Empliciti, l-infużjoni għandha tiġi interrotta. Meta jgħaddi għal \leq Grad 1, Empliciti għandu jerġa' jinbeda b'0.5 mL/min u jista' jżied gradwalment b'rata ta' 0.5 mL/min kull 30 minuta kif tollerat għar-rata li biha seħħet ir-reazzjoni għall-infużjoni. Jekk ma jkunx hemm rikorrenza tar-reazzjoni għall-infużjoni, l-eskalazzjoni tista' titkompla (ara Tabelli 3 u 4).

F'pazjenti li jesperjenzaw reazzjoni għall-infużjoni, is-sinjali vitali għandhom jiġu ssorveljati kull 30 minuta għal sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni ta' Empliciti. Jekk ir-reazzjoni għall-infużjoni terġa' sseħħ, l-infużjoni ta' Empliciti għandha titwaqqaf u ma terġax tinbeda f'dak l-istess jum (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet għall-infużjoni severi hafna (\geq Grad 3) jistgħu jeħtieġu twaqqif permanenti tat-terapija b'Empliciti u kura ta' emerġenza.

Požoloġija għall-għoti b'lenalidomide u dexamethasone

It-tul ta' kull ċiklu ta' kura huwa 28 jum, ara Tabella 1 għall-iskeda tad-dożi.

Il-kura għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Id-doża rakkomandata ta' Empliciti hija ta' 10 mg/kg mogħtija ġol-vina kull ġimgħa, fil-jiem 1, 8, 15, u 22 għall-ewwel żewġ ċikli ta' kura u kull ġimagħtejn minn hemm 'il quddiem fil-jiem 1 u 15.

Id-doża rakkomandata ta' lenalidomide hija ta' 25 mg mill-halq darba kuljum fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, u mill-anqas sagħtejn wara l-infużjoni ta' Empliciti meta mogħtija fl-istess jum.

L-għoti ta' dexamethasone huwa kif ġej:

- Fil-jiem li jinghata Empliciti, dexamethasone għandu jinghata fi 28 mg mill-halq darba kuljum bejn 3 u 24 siegħa qabel Empliciti flimkien ma' 8 mg ġol-vina bejn 45 u 90 minuta qabel Empliciti fil-jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum.
- Fil-jiem li Empliciti ma jinghatax iżda doża ta' dexamethasone hija skedata (Jiem 8 u 22 ta' ċiklu 3 u kull ċiklu sussegwenti), dexamethasone għandu jinghata f'40 mg mill-halq.

Tabella 1: Skeda tad-dożi rakkomandata ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone

Ċiklu	Ċikli 1 u 2 ta' 28 Jum				Ċikli 3+ ta' 28 Jum			
Jum ta' Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikazzjoni	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) ġol-vina	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomide (25 mg) mill-halq	Jiem 1-21				Jiem 1-21			
Dexamethasone (mg) mill-halq	28	28	28	28	28	40	28	40
Jum ta' Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22

Għal informazzjoni addizzjonali dwar lenalidomide u dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Požoloġija għall-għoti ma' pomalidomide u dexamethasone

It-tul ta' kull ċiklu ta' kura huwa 28 jum, ara Tabella 2 għall-iskeda tad-dożi.

Il-kura għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Id-doża rakkomandata ta' Empliciti hija 10 mg/kg mogħtija ġol-vina kull ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu ta' kura għall-ewwel żewġ ċikli mbagħad 20 mg/kg mogħtija fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' kura wara dan.

Id-doża rakkomandata ta' pomalidomide hija ta' 4 mg mill-halq darba kuljum fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, u tal-inqas sagħtejn wara l-infużjoni ta' Empliciti meta tingħata fl-istess jum.

L-ġħoti ta' dexamethasone huwa kif ġej:

- Fil-jiem meta jingħata Empliciti, f'pazjenti ta' ≤ 75 sena, aġti dexamethasone 28 mg mill-halq bejn 3 u 24 siegħa qabel Empliciti flimkien ma' 8 mg ġol-vina bejn 45 u 90 minuta qabel Empliciti u għal pazjenti ta' > 75 sena aġti dexamethasone 8 mg mill-halq bejn 3 u 24 siegħa qabel Empliciti flimkien ma' 8 mg ġol-vina bejn 45 u 90 minuta qabel Empliciti.
- Fil-jiem meta ma jingħatax Empliciti iżda tkun skedata doża ta' dexamethasone (Jiem 8, 15 u 22 ta' ċiklu 3 u ċikli sussegwenti kollha), aġti 40 mg mill-halq lil pazjenti ta' ≤ 75 sena u 20 mg mill-halq lil pazjenti ta' > 75 sena.

Tabella 2: Skeda tad-doži rakkomandata ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone

Ċiklu	Ċikli 1 u 2 ta' 28 Jum				Ċikli 3+ ta' 28 Jum			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Jum taç-Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikazzjoni	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg) ġol-vina	10	10	10	10	20			
Pomalidomide (4 mg) mill-halq	Days 1-21				Days 1-21			
Dexamethasone (mg) ġol-vina	8	8	8	8	8			
Dexamethasone (mg) mill-halq ≤ 75 sena	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexamethasone (mg) mill-halq > 75 sena	8	8	8	8	8	20	20	20
Jum taç-Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22

Għal informazzjoni addizzjonali dwar pomalidomide u dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Ara l-Metodu ta' kif għandu jingħata hawn taħt għall-istruzzjoni dwar ir-rati ta' infużjoni.

Posponiment, interruzzjoni, jew twaqqif tad-doża

Jekk id-doża ta' mediċina waħda fil-kors hija posposta, interrotta, jew imwaqqfa, il-kura bil-prodotti mediċinali l-oħra tista' titkompla kif skedat. Madankollu, jekk dexamethasone orali jew ġol-vina huwa pospost jew imwaqqaf, l-ġħoti ta' Empliciti għandu jkun ibbażat fuq ġudizzju kliniku (eż. riskju ta' sensitività eċċessiva) (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm ebda użu rilevanti ta' Empliciti fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' majeloma multipla.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal Empliciti f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2). Id-data dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Empliciti f'pazjenti ≥ 85 sena hija limitata ħafna.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal Empliciti għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (CrCl = 60 - 89 mL/min), moderat (CrCl = 30 - 59 mL/min), sever (CrCl < 30 mL/min) jew mard tal-kliewi fl-istadju finali li jehťieġ dijaliżi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża għal Empliciti mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali [TB] ≤ il-limitu massimu ta' [upper limit of normal, ULN] normali u AST > ULN jew TB < 1 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST). Empliciti ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (TB > 1.5 sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) jew sever (TB > $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Empliciti huwa għall-użu ġol-vina biss.

Rata ta' infużjoni għal Empliciti 10 mg/kg

L-ġhoti tas-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandu jinbada b'rata tal-infużjoni ta' 0.5 mL/min. Jekk l-infużjoni hija tollerata sew ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'mod gradwali kif deskritt fit-Tabella 3. Ir-rata tal-infużjoni massima ma għandhiex taqbeż il-5 mL/min.

Tabella 3: Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 10 mg/kg

Ċiklu 1, Doża 1		Ċiklu 1, Doża 2		Ċiklu 1, Doża 3 u 4 u kull Ċiklu sussegwenti
Intervall tal-hin	Rata	Hin tal-intervall	Rata	Rata
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*	-	-	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infużjoni hija kompluta

Rata ta' infużjoni għal Empliciti 20 mg/kg

L-ġhoti tas-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandu jinbada b'rata ta' infużjoni ta' 3 mL/min. Jekk l-infużjoni tiġi ttollerata tajjeb, ir-rata ta' infużjoni tista' tiżdied fi stadji kif deskritt f'Tabella 4. Ir-rata ta' infużjoni massima m'għandhiex taqbeż 5 mL/min.

Pazjenti li telgħu għal 5 mL/min b'doża ta' 10 mg/kg għandhom inaqqsu r-rata għal 3 mL/min fl-ewwel infużjoni b'20 mg/kg.

Tabella 4: Rata ta' infużjoni għal Empliciti 20 mg/kg

Doża 1		Doża 2 u d-doži sussegwenti kollha
Intervall tal-hin	Rata	Rata
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Kompli b'din ir-rata sakemm tkun kompluta l-infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' Empliciti qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali kollha użati flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjoni għall-infużjoni

Ġew irrapportati reazzjonijiet għall-infużjoni f'pazjenti li qed jirċievu elotuzumab (ara sezzjoni 4.8).

Premedikazzjoni li tikkonsisti minn dexamethasone, imblokkatur H1, imblokkatur H2, u paracetamol għandha tingħata qabel l-infużjoni ta' Empliciti (ara sezzjoni 4.2 Premedikazzjoni). Ir-rata ta' reazzjonijiet għall-infużjoni kienet hafna ogħla f'pazjenti li ma kinux premedikati.

Jekk xi wiehed mis-sintomi tar-reazzjoni għall-infużjoni jilhaq Grad ≥ 2 , l-infużjoni ta' Empliciti għandha tiġi interrotta u jinbdew miżuri mediċi xierqa u ta' appoġġ. Is-sinjali vitali għandhom jiġu ssorveljati kull 30 minuta għal sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni ta' Empliciti. Meta jgħaddi l-effett tar-reazzjoni (sintomi \leq Grad 1), Empliciti jista' jerġa' jinbeda bir-rata tal-infużjoni inizjali ta' 0.5 mL/min. Jekk is-sintomi ma jerġgħux isehħu, ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi eskalata gradwalment kull 30 minuta għal massimu ta' 5 mL/min (ara sezzjoni 4.2 Metodu ta' kif għandu jingħata).

Reazzjonijiet għall-infużjoni severi hafna jaf ikunu jehtieġu twaqqif permanenti tat-terapija b'Empliciti u kura ta' emerġenza. Pazjenti b'reazzjonijiet għall-infużjoni h'fief jew moderati jistgħu jirċievu Empliciti b'rata tal-infużjoni mnaqqsa u monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.2 Metodu ta' kif għandu jingħata).

Kundizzjonijiet għall-użu ta' prodotti mediċinali użati ma' Empliciti

Empliciti jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, għaldaqstant, il-kundizzjonijiet għall-użu applikabbli ma' dawk il-prodotti mediċinali japplikaw ukoll għat-terapija kombinata. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali kollha li jintużaw flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija

Infezzjonijiet

Fi provi kliniċi ta' pazjenti b'majeloma multipla, l-inċidenza tal-infezzjonijiet kollha, inkluż il-pulmonite, kienet ogħla f'pazjenti kkurati b'Empliciti (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġi ssorveljati u l-infezzjonijiet għandhom jiġu ġestiti b'kura standard.

Tumuri primarji malinni sekondarji (Second primary malignancies, SPMs)

Fi prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla li qabblat Empliciti kkombinat ma' kura b'lenalidomide u dexamethasone ma' kura permezz ta' lenalidomide u dexamethasone (CA204004), l-inċidenza ta' SPMs, u speċifikament ta' tumuri solidi u kancer tal-ġilda mhux melanoma, kienet ogħla f'pazjenti kkurati b'Empliciti (ara sezzjoni 4.8). SPMs huma magħrufa li huma assoċjati ma' espożizzjoni għal lenalidomide, li kienet estiża għal pazjenti kkurati b'Empliciti kkombinat ma' lenalidomide u dexamethasone vs. lenalidomide u dexamethasone. Ir-rata ta' tumuri malinni ematoloġiċi kienet l-istess bejn iż-żewġ fergħat ta' kura. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' SPMs.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettqux studji dwar interazzjonijiet farmakokinetici. Empliciti, bħala antikorp monoklonali umanizzat, mhuwiex mistenni li jkun metabolizzat minn enzimi ta' ċitokromu P450 (CYP) jew kwalunkwe enzima tal-metaboliżmu ta' mediċina, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi permezz ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien mhijjex antiċipata li taffettwa l-farmakokinetika ta' Empliciti.

Empliciti jista' jinstab fl-elettroforezi tal-proteina fis-serum (serum protein electrophoresis, SPEP) u l-assaġġi ta' immunofissazzjoni fis-serum ta' pazjenti b'majeloma u jista' jinterferixxi mal-klassifikazzjoni ta' rispons korrett. Il-preżenza ta' elotuzumab fis-serum ta' pazjent tista' tikkawża quċċata żgħira fir-reġjun tal-gamma bikri fuq SPEP li huwa IgGk fuq immunofissazzjoni tas-serum.

Din l-interferenza jista' jkollha impatt fuq id-determinazzjoni tar-rispons komplut u rikaduta possibbli mir-rispons komplut f'pazjenti bil-proteina tal-majeloma IgG kappa.
Fil-każ ta' kxi ta' quċċati addizzjonali fuq l-immunofissazzjoni tas-serum, il-possibilità ta' gammopatija biklonali għandha tiġi eskluża.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali kollha li jintużaw flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Empliciti ma għandux jintuża f' nisa li jistgħu jgħorġu tqal, sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'elotuzumab. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi. Pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi matul u għal 180 jum wara l-kura jekk is-sieħba tagħhom tkun tqila jew ikun jista' jkollha t-tfal u ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni effettiva.

Tqala

M'hemm ebda esperjenza fil-bniedem b'elotuzumab waqt it-tqala. Elotuzumab ser jingħata flimkien ma' lenalidomide, li huwa kontroindikatur waqt it-tqala. M'hemm l-ebda dejta dwar l-annimali preżenti rigward l-effett ta' tossiċità riproduttiva minhabba n-nuqqas ta' mudell tal-annimali adegwat. Empliciti ma għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'elotuzumab.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali kollha li jintużaw flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija. Meta Empliciti jintuża ma' lenalidomide jew pomalidomide hemm riskju ta' ħsara lill-fetu, inkluż difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-ħajja assoċjati ma' dawn l-aġenti u l-bżonn li jiġu segwiti rekwiżiti rigward l-evitar tat-tqala, inkluż l-ittejtjar u l-kontraċettivi. Lenalidomide u pomalidomide huma preżenti fid-demm u fl-isperma ta' pazjenti li qed jirċievu l-mediċina. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għar-rekwiżiti rigward il-kontraċezzjoni minhabba l-preżenza u t-trażmissjoni fl-isperma u għal iktar dettalji. Pazjenti li qed jirċievu Empliciti flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide għandhom isegwu l-programm ta' prevenzjoni tat-tqala ta' lenalidomide jew pomalidomide rispettivament.

Treddigh

Elotuzumab mhuwiex mistenni li jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Elotuzumab ser jingħata flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide, u t-treddigh għandu jitwaqqaf minhabba l-użu ta' lenalidomide jew pomalidomide.

Fertilità

Ma twettqux studji biex jiġi evalwat l-effett ta' elotuzumab fuq il-fertilità. Għaldaqstant, l-effett ta' elotuzumab fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa mhuwiex magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Abbażi tar-reazzjonijiet avversi rrapportati, Empliciti mhuwiex mistenni li jinfluwenza l-hila biex issuq jew thaddem magni. Pazjenti li jesperjenzaw reazzjonijiet għall-infużjoni għandhom ikunu avżati biex ma jsuqux u jhaddmu magni sakemm is-sintomi jonqsu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-data ta' sigurtà ta' elotuzumab giet ivvalutata minn total ta' 682 pazjent b'majeloma multipla kkurata b'elotuzumab flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (451 pazjent), bortezomib u dexamethasone (103 pazjenti) jew pomalidomide u dexamethasone (128 pazjent) fi 8 provi kliniċi. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief sa moderati (Grad 1 jew 2).

L-aktar reazzjoni avversa serja li tista' sseħħ waqt il-kura permezz ta' elotuzumab hija l-pnewmonja.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (li jseħhu $f > 10\%$ tal-pazjenti) bil-kura permezz ta' elotuzumab kienu reazzjonijiet relatati ma' infużjoni, dijarea, herpes zoster, nasofaringite, soghla, pnemonja, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, limfopenija u tnaqqis fil-piż.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'682 pazjent b'majeloma multipla li kienu kkurati b'elotuzumab fi 8 provi kliniċi huma pprezentati fit-Tabella 5.

Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'Empliciti

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza globali	Frekwenza ta' Grad 3/4
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Herpes zoster ^a	Komuni	Mhux komuni
	Nasofaringite	Komuni ħafna	Ebda rrapportati
	Pnemonja ^b	Komuni ħafna	Komuni
	Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni ħafna	Komuni
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Limfopenja ^c	Komuni ħafna	Komuni
	Lewkopenja	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Reazzjoni anafilattika	Mhux komuni	Mhux komuni
	Sensittività eċċessiva	Komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	Tibdil fil-burdata	Komuni	Ebda rrapportati
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Ugħiġ ta' ras	Komuni ħafna	Mhux komuni
	Ipoesteżija	Komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi vaskulari</i>	Trombożi profonda fil-vini	Komuni	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Soghla ^d	Komuni ħafna	Mhux komuni
	Ugħiġ orofaringeali	Komuni	Ebda rrapportati
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dijarea	Komuni ħafna	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Għaraq bil-lejl	Komuni	Ebda rrapportati
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Ugħiġ fis-sider	Komuni	Komuni
	Gheja	Komuni ħafna	Komuni
	Deni	Komuni ħafna	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>	Tnaqqis fil-piż	Komuni ħafna	Mhux komuni
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni	Mhux komuni

^a It-terminu herpes zoster huwa ġabra tat-termini li ġejjin: herpes zoster, herpes orali, u infezzjoni tal-virus tal-herpes.

^b It-terminu pnemonja huwa ġabra tat-termini li ġejjin: pnemonja, pnemonja atipika, pnemonja, pnemonja lobari, pnemonja batterjali, pnemonja fungali, pnemonja influwenza, u pnemonja pnemokokkali.

^c It-terminu limfopenja jinkludi t-termini li ġejjin: limfopenja u tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti.

^d It-terminu soghla jinkludi t-termini li ġejjin: soghla, soghla produttiva, u sindrome tas-soghla tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.

Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għall-espożizzjoni (il-Gradi kollha u Gradi 3/4) f'CA204004, prova klinika f'pazjenti b'majeloma multipla li tqabbel il-kura b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) mal-kura b'lenalidomide u dexamethasone (N = 317), huma murija fit-Tabella 6.

Tabella 6: CA204004 Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għall-espożizzjoni ta' pazjenti kkurati b'Empliciti kontra pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone [tinkludi okkorrenzi multipli fil-pazjenti kkurati kollha]

Reazzjoni avversa	Empliciti + Lenalidomide u Dexamethasone N = 318				Lenalidomide u Dexamethasone N = 317			
	Il-grad i kollha		Gradi 3/4		Il-grad i kollha		Gradi 3/4	
	Għadd ta' avvenimenti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)	Għadd ta' avvenimenti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)	Għadd ta' avvenimenti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)	Għadd ta' avvenimenti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)
Dijarea	303	59.2	19	3.7	206	49.3	13	3.1
Deni	220	43.0	8	1.6	116	27.7	10	2.4
Għeja	205	40.0	33	6.4	145	34.7	26	6.2
Soghla ^a	170	33.2	1	0.2	85	20.3	-	-
Nasofarin ġite	151	29.5	-	-	116	27.7	-	-
Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	129	25.2	2	0.4	95	22.7	4	1.0
Limfopenja ^b	90	17.6	65	12.7	57	13.6	31	7.4
Ugħigh ta' ras	88	17.2	1	0.2	40	9.6	1	0.2
Pnewmonja ^c	80	15.6	54	10.5	54	12.9	34	8.1
Lewkopenja	70	13.7	19	3.7	65	15.5	21	5.0
Herpes zoster ^d	51	10.0	5	1.0	24	5.7	3	0.7
Ugħigh orofaringeali	45	8.8	-	-	17	4.1	-	-
Tnaqqis fil-piż	44	8.6	4	0.8	20	4.8	-	-
Għaraq bil-lejl	31	6.1	-	-	12	2.9	-	-
Ugħigh fis-sider	29	5.7	2	0.4	12	2.9	1	0.2
Trombozi profonda fil-vini	26	5.1	18	3.5	12	2.9	7	1.7

Ipoesteżija	25	4.9	1	0.2	12	2.9	-	-
Tibdil fil-burdata	23	4.5	-	-	8	1.9	-	-
Sensittività eċċessiva	10	2.0	-	-	4	1.0	1	0.2

^a It-terminu soġħla jinkludi t-termini li ġejjin: soġħla, soġħla produttiva, u sindrome tas-soġħla tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.

^b It-terminu limfopenja jinkludi t-termini li ġejjin: limfopenja u tnaqqis fl-ġhadd ta' limfoċita.

^c It-terminu pnewmonja huwa ġabra tat-termini li ġejjin: pnewmonja, pnewmonja atipika, bronkopulmonite, pnewmonja lobari, pnewmonja batterjali, pnewmonja fungali, pnewmonja influwenza, u pnewmonja pneumokokkali.

^d It-terminu herpes zoster huwa ġabra tat-termini li ġejjin: herpes zoster, herpes orali, u infezzjoni tal-virus tal-herpes.

Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għall-espożizzjoni (kollha ta' Gradi u Grad 3/4) f'CA204125, prova klinika f'pazjenti b'majeloma multipla li tqabbel kura b'Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) ma' kura b'pomalidomide u dexamethasone (N = 55), jidhru f'Tabella 7.

Tabella 7: CA204125 Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għal pazjenti kkurati b'Empliciti kontra pazjenti kkurati b'pomalidomide u dexamethasone [tinkludi okkorrenzi multipli fil-pazjenti kkurati kollha]

Reazzjon i avversa	Empliciti + Pomalidomide u Dexamethasone N = 60				Pomalidomide u Dexamethasone N = 55			
	Il-grad i kollha		Grad 3/4		Il-grad i kollha		Grad 3/4	
	Ghadd ta' avvenim enti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)	Ghadd ta' avvenim enti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)	Ghadd ta' avvenim enti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)	Ghadd ta' avvenim enti	Rata (rata ta' inċidenza /100 sena ta' pazjent)
Soghla ^a	12	25.2	1	2.1	9	26.2	-	-
Nasofarin ġite	12	25.2	-	-	10	29.1	-	-
Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	9	18.9	-	-	10	29.1	1	2.9
Lewkop enja	13	27.3	9	18.9	3	8.7	2	5.8
Limfopenja ^b	10	21.0	6	12.6	1	2.9	1	2.9
Pnewmonja ^c	6	12.6	4	8.4	9	26.2	8	23.3
Herpes zoster ^d	5	10.5	-	-	3	8.7	-	-
Reazzjoni relatata mal-infużjoni	2	4.2	1	2.1	1	2.9	-	-
Ugħigh fis-sider	2	4.2	-	-	1	2.9	-	-
Għaraq bil-lejl	1	2.1	-	-	-	0.0	-	-
Ipoesteżija	1	2.1	-	-	1	2.9	-	-
Tibdil fil-burdata	1	2.1	-	-	1	2.9	-	-

^a It-terminu soghla jinkludi t-termini li ġejjin: soghla, soghla produttiva, u sindrome tas-soghla tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.

^b It-terminu limfopenja jinkludi t-termini li ġejjin: limfopenja u tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċita.

^c It-terminu pnewmonja huwa ġabra tat-termini li ġejjin: pnewmonja, pnewmonja atipika, bronkopulmonite, pnewmonja lobari, pnewmonja batterjali, pnewmonja fungali, pnewmonja influwenza, u pnewmonja pnewmokokkali.

^d It-terminu herpes zoster huwa ġabra tat-termini li ġejjin: herpes zoster, herpes orali, infezzjoni tal-virus tal-herpes u herpes zoster oftalmika.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Fil-provi kliniċi ta' pazjenti b'majeloma multipla, ir-reazzjonijiet għall-infużjoni kienu rrapportati f'bejn wieħed u ieħor 10% tal-pazjenti premedikati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u 3% tal-pazjenti premedikati kkurati b'Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) (ara sezzjoni 4.4). Ir-rata ta' reazzjonijiet ħfief għal moderati għall-infużjoni kienet > 50% f'pazjenti li ma kinux premedikati. Ir-rapporti kollha tar-reazzjoni għall-infużjoni kienu ≤ Grad 3. Reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 3 seħhew f' 1% tal-pazjenti. Fl-istudju CA204004, l-aktar sintomi komuni għar-reazzjoni għall-infużjoni kienu jinkludu deni, sirdat, u pressjoni għolja. Hamsa fil-mija (5%) tal-pazjenti kienu jeħtieġu interruzzjoni tal-ghoti ta' Empliciti għal medjan ta' 25 minuta minhabba reazzjoni għall-infużjoni, u 1% tal-pazjenti ma komplewx minhabba r-reazzjonijiet għall-infużjoni. Mill-pazjenti li esperjenzaw reazzjoni għall-infużjoni, 70% (23/33) kellhom ir-reazzjoni waqt l-ewwel doża. Fl-istudju CA204125, ir-reazzjonijiet tal-infużjoni kollha li ġew irrappurtati seħhew waqt l-ewwel ċiklu ta' kura u kienu ta' ≤ Grad 2.

Infezzjonijiet

L-inċidenza ta' infezzjonijiet, inkluż il-pnewmonja, kienet oġhla bil-kura permezz ta' Empliciti milli bil-kontroll (ara sezzjoni 4.4). Fi studju kliniku ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204004), kienu rrapportati infezzjonijiet f' 81.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u 74.4% fil-fergħa ta' lenalidomide u dexamethasone (N = 317). Infezzjonijiet ta' Grad 3-4 kienu osservati fi 28% u 24.3% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u lenalidomide u dexamethasone, rispettivament. Infezzjonijiet fatali ma kinux frekwenti u kienu rrapportati fi 2.5% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u 2.2% ta' lenalidomide u dexamethasone. L-inċidenza ta' pnewmonja kienet oġhla fil-fergħa ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone meta mqabbla mal-fergħa ta' lenalidomide u dexamethasone rrapportata fi 15.1% vs. 11.7% b'eżitu fatali ta' 0.6% vs. 0%, rispettivament.

Fi prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204125), ġew irrappurtati infezzjonijiet f' 65% tal-pazjenti fil-fergħa ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) u 65.5% fil-fergħa ta' pomalidomide u dexamethasone (N = 55). Ġew innutati infezzjonijiet ta' Grad 3-4 fi 13.3% u 21.8% ta' pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone u pazjenti kkurati b'pomalidomide u dexamethasone, rispettivament. Infezzjonijiet fatali (jiġifieri infezzjonijiet ta' Grad 5) kienu rrapportati f' 5% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone u fi 3.6% tal-pazjenti kkurati b'pomalidomide u dexamethasone.

Tumuri Malinni Primarji Sekondarji

L-inċidenza ta' SPMs kienet oġhla bil-kura b'Empliciti milli bil-kontroll (ara sezzjoni 4.4). Fil-prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204004), SPMs invażivi kienu osservati f' 6.9% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u f' 4.1% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone (N = 317). It-Tumuri Malinni Primarji Sekondarji huma magħrufa li huma assoċjati ma' espożizzjoni b'lenalidomide li kienet estiża f' pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone vs. lenalidomide u dexamethasone. Ir-rata ta' tumuri malinni ematoloġiċi kienet l-istess bejn iż-żewġ fergħat ta' kura (1.6%). Tumuri solidi kienu rrapportati fi 2.5% u 1.9% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u lenalidomide u dexamethasone, rispettivament. Il-kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melanoma kien irrappurtat fi 3.1% u 1.6% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u lenalidomide u dexamethasone, rispettivament.

Ma kien hemm l-ebda avveniment SPM li gie rrapportat f'pazjenti kkurati fil-fergħa tal-istudju ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) u 1 (1.8%) fil-pazjenti kkurati fil-fergħa ta' pomalidomide u dexamethasone (N = 55) fl-istudju CA204125.

Trombożi profonda fil-vini

Fi prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204004), trombożi profondi fil-vini ġew irrappurtati f' 7.2% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone

(N = 318) u fi 3.8% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone (N = 317). Fost pazjenti kkurati bl-aspirina, trombozi profondi fil-vini ġew irrapportati f'4.1% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (E-Ld) u 1.4% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone (Ld). Ir-rati ta' trombozi profondi fil-vini osservati bejn ferġat ta' kura kienu simili għal pazjenti mogħtija profilassi b'eparina ta' piż molekulari baxx (2.2% fiż-żewġ ferġat ta' kura), u għal pazjenti mogħtija antagonisti tal-vitamina K ir-rati kienu 0% għal pazjenti kkurati b'E-Ld u 6.7% għal pazjenti kkurati b'Ld.

Immunogeniċità

Bhal kull proteina terapewtika, hemm potenzjal għall-immunogeniċità għal Empliciti. Minn fost 390 pazjent minn madwar erba' studji kliniċi li kienu kkurati b'Empliciti u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 72 pazjent (18.5%) ittestjaw pożittiv għall-antikorpi kontra l-prodott ta' kura emergenti minn assaġġ elettrokemiluminixxenti (electrochemiluminescent, ECL). Antikorpi li jinnewtralizzaw kienu rilevati f'19 minn 299 pazjent f'CA204004. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, l-immunogeniċità seħħet kmieni fil-kura u kienet temporanja hekk kif għaddiet bejn xahrejn u 4 xhur wara. Ma kien hemm l-ebda evidenza kawżali ta' tibdil fil-profilu farmakokinetiċi, tal-effikaċja, jew tat-tossiċità bi żvilupp ta' antikorp kontra l-prodott abbażi tal-popolazzjoni farmakokinetika u analizi tar-rispons u l-espożizzjoni.

Mit-53 pazjent f'CA204125 ikkurati b'Empliciti u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 19-il pazjent (36%) ittestjaw pożittivi, li minnhom pazjent 1 ittestja pożittiv persistenti, għal antikorpi kontra l-prodott li rriżultaw mill-kura permezz ta' assaġġ ECL. F'dawn id-19-il pazjent, l-antikorpi kontra l-prodott seħħew fl-ewwel xahrejn mill-bidu ta' kura b'Empliciti. L-antikorpi kontra l-prodott ġew riżolti fi żmien xahrejn sa 3 xhur fi 18 (95%) minn dawn id-19-il pazjent. L-antikorpi newtralizzanti ġew identifikati fi 2 minn 53 pazjent.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Pazjent wieħed kien irrapportat b'doża eċċessiva bi 23.3 mg/kg ta' elotuzumab flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone. Il-pazjent ma kellu l-ebda sintomu, ma kien jeħtieġ l-ebda kura għad-doża eċċessiva, u seta' jkompli bit-terapija ta' elotuzumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u tinbada kura sintomatika adattata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali. Kodiċi ATC: L01XC23.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Elotuzumab huwa antikorp immunostimulatorju umanizzat, IgG1 monoklonali li jimmira speċifikament il-proteina molekula ta' sinjalar tal-attivazzjoni tal-limfoċiti membru tal-familja 7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7, SLAMF7). SLAMF7 tinstab fi kwantità għolja f'ċelloli tal-majeloma multipla indipendentement minn anormalitajiet ċitogenetiċi. SLAMF7 tinstab ukoll f'ċelloli qattielu naturali (NK), ċelloli tal-plażma normali, u ċelloli immuni oħrajn inkluż xi subsettijiet ta' ċelloli T, monoċiti, ċelloli B, makrofaġi u pDCs (ċelloli dendritiċi plasmacitodji), iżda ma tinstabx f'tessuti solidi normali jew ċelloli staminali emopojetici.

Elotuzumab jattiva ċ-ċelloli qattielu naturali direttament kemm permezz tal-passaġġ SLAMF7 kif ukoll tar-riċetturi Fc li jtejbju l-attività kontra l-majeloma *in vitro*. Elotuzumab jimmira wkoll speċifikament SLAMF7 fiċ-ċelloli tal-majeloma u permezz ta' interazzjonijiet ma' riċetturi Fc fuq ċelloli immuni speċifiċi, jipromwovi l-qtil ta' ċelloli tal-majeloma permezz ta' ċitotossicità ċellulari li tiddependi fuq l-antikorp (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) medjata miċ-ċellola NK u fagoċitozi ċellulari li tiddependi fuq l-antikorp (antibody-dependant cellular phagocytosis, ADPC) medjata mill-makrofaġu. F'mudelli mhux kliniċi, elotuzumab wera attività sinerġistika meta kkombinat ma' lenalidomide, pomalidomide jew bortezomib.

Effikaċja klinika u sigurtà

Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (CA204004)

CA204004 huwa studju randomizzat miftuħ li sar sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (E-Ld) f'pazjenti b'majeloma multipla li rċievu terapija waħda sa tlieta qabel. Il-pazjenti kollha kienu ddokumentaw progressjoni wara t-terapija l-aktar riċenti tagħhom. Il-pazjenti li kienu refrattarji għal lenalidomide kienu esklużi u 6% tal-pazjenti kellhom kura b'lenalidomide qabel. Il-pazjenti kellhom jirkupraw wara t-trapjant għal minimu ta' 12-il ġimgha minn trapjant ta' ċelloli staminali awtologi (stem cell transplant, SCT), u 16-il ġimgha minn SCT alloġenika. Pazjenti b'amijolojdozi kardijaka jew b'lewkimja taċ-ċelloli tal-plasma ġew esklużi minn dan l-istudju.

Il-pazjenti eliġibbli kienu randomizzati fi proporzjon 1:1 biex jirċievu jew Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew lenalidomide u dexamethasone (Ld). Il-kura kienet mogħtija f'ċikli ta' 4 ġimghat sal-progressjoni tal-marda jew tossicità inaċċettabbli. Elotuzumab 10 mg/kg ingħata golvina darba fil-ġimgha għall-ewwel żewġ ċikli u kull ġimagħtejn minn hemm 'il quddiem. Qabel l-infuzjoni b'Empliciti, dexamethasone ngħata bhala doża maqsuma: doża orali ta' 28 mg u doża golvina ta' 8 mg. Fil-grupp ta' kontroll u fil-ġimghat mingħajr Empliciti, dexamethasone 40 mg ingħata bhala doża orali waħda kull ġimgha. Lenalidomide 25 mg ittiehed mill-ħalq darba kuljum għall-ewwel 3 ġimghat ta' kull ċiklu. Il-valutazzjoni tar-rispons tat-tumur twettqet kull 4 ġimghat.

Total ta' 646 pazjent kienu randomizzati biex jirċievu l-kura: 321 b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u 325 b'lenalidomide u dexamethasone.

Id-demografija u l-karatteristiċi bażiċi kienu bilanċjati sew bejn il-fergħat ta' kura. L-età medjana kienet ta' 66 sena (medda ta' 37 sa 91); 57% tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena; 60% tal-pazjenti kienu rġiel; il-Bojod kienu jikkonsistu minn 84% tal-popolazzjoni ta' studju, l-Asjatiċi 10%, u s-suwed 4%. L-Istadju tas-Sistema ta' Fazijiet Internazzjonali (International Staging System, ISS) kien I fi 43%, II fi 32% u III f'21% tal-pazjenti. Il-kategoriji ċitogenetiċi ta' riskju għoli ta' del17p u t(4;14) kienu preżenti fi 32% u 9% tal-pazjenti, rispettivament. In-numru medjan ta' terapiji preċedenti kien 2. Ħamsa u tletin fil-mija (35%) tal-pazjenti kienu refrattarji (progress matul jew sa 60 jum mill-aħħar terapija) u 65% kellhom rikaduta (progressjoni wara 60 jum mill-aħħar terapija). It-terapiji ta' qabel inkludew: trapjant ta' ċelloli staminali (55%), bortezomib (70%) melphalan (65%), thalidomide (48%), u lenalidomide (6%).

Il-punti tat-tmiem primarji ta' dan l-istudju, il-perjodu ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (progression-free survival, PFS), kif ivvalutat mill-proporzjon ta' periklu, u r-rata ta' rispons globali (overall response rate, ORR) kienu determinati abbażi ta' valutazzjonijiet li saru minn Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC) blinded. Ir-riżultati tal-effikaċja huma preżentati fit-Tabella 8 u fil-Figura 1. In-numru medjan ta' ċikli ta' kura kien ta' 19 għall-grupp ta' Empliciti u 14 għall-fergħa ta' paragon.

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja ta' CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (Intenzjoni li tiġi kkurata (intent to treat, ITT))		
Proporzjon ta' Periklu [97.61% intervall ta' fiduċja (confidence interval, CI)]		0.68 [0.55, 0.85]
Valur-p tat-test log-rank stratifikat ^a		0.0001
Rata PFS ta' Sena (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Rata PFS ta' Sentejn (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Rata PFS ta' 3 Snin ^b (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
PFS medjan f'xhur [95% CI]	18.5 [16.5, 21.4]	14.3 [12.0, 16.0]
Rispons		
Rispons Globali (ORR) ^c n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
valur-p ^d		0.0002
Rispons Komplut (Complete Response, CR + Rispons Komplut strett (stringent Complete Response, sCR)) ^e n (%)	14 (4.4) ^f	24 (7.4)
Rispons Parzjali Tajjeb Hafna (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Rispons Parzjali (Rata ta' Rispons (Response Rate, RR)/Rispons Parzjali (Partial Response, PR)) n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)
Risponsi Kombinati (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32.7)	91 (28.0)
Sopravivenza Globali^g		
Proporzjon ta' Periklu [95% CI]		0.77 [0.61, 0.97]
Valur-p tat-test log-rank stratifikat		0.0257 ^h
Sopravivenza ġenerali (overall survival, OS) medjan f'xhur [95% CI]	43.7 [40.34, NE]	39.6 [33.25, NE]

^a Valur-p ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat permezz ta' microglobulins B2 (< 3.5 mg/L kontra ≥ 3.5 mg/L), numru ta' linji ta' terapija ta' qabel (1 kontra 2 jew 3), u terapija immunomodulatorja ta' qabel (l-ebda terapija b'thalidomide ta' qabel, kontra terapiji oħrajn biss).

^b Analizi pre-speċifikata għar-rata PFS ta' 3 snin twettqet abbażi ta' żmien ta' segwitu minimu ta' 33 xahar.

^c Kriterji tal-Grupp Ewropew għat-Trapjant tad-Demm u tal-Mudullun (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

^d Valur-p ibbażat fuq it-test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat permezz tal-microglobulins B2 (< 3.5 mg/L kontra ≥ 3.5 mg/L), numru ta' linji ta' terapija ta' qabel (1 kontra 2 jew 3), u terapija immunomodulatorja ta' qabel (l-ebda terapija b'thalidomide ta' qabel, kontra terapiji oħrajn biss).

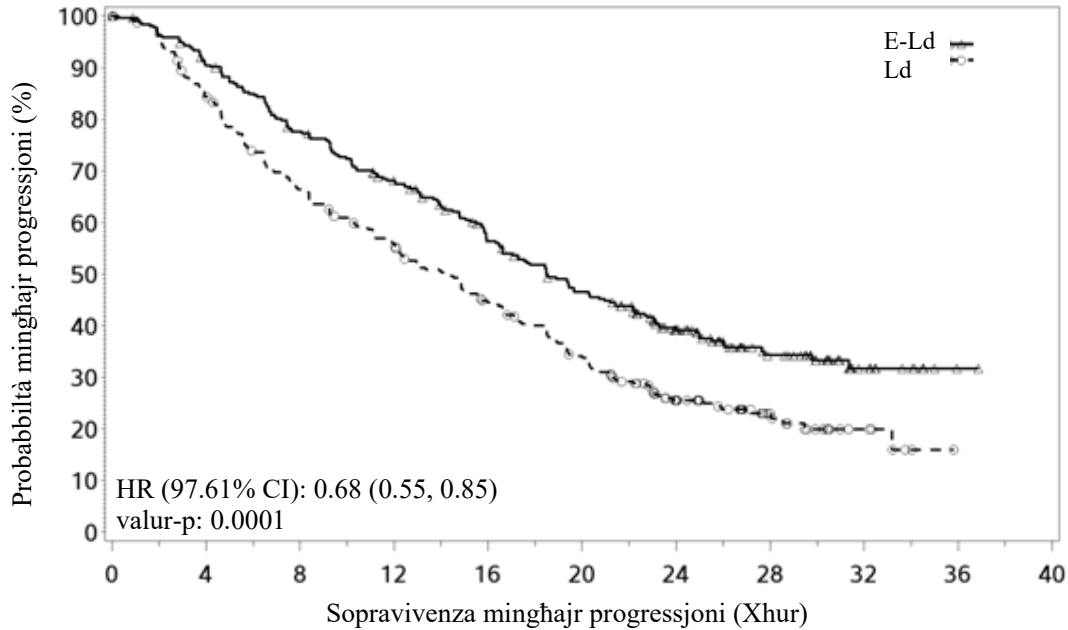
^e Rispons komplut (CR) + rispons komplut stringenti (sCR).

^f Ir-rati ta' rispons komplut fil-grupp ta' Empliciti jistgħu jiġu sottovalutati minhabba interferenza tal-antikorp monoklonali elotuzumab mal-assaġġ tal-immunofissazzjoni u l-assaġġ tal-elettroforezi tal-proteina fis-serum.

^g Analizi interim pre-speċifikata għal OS twettqet abbażi ta' żmien ta' segwitu minimu ta' 35.4 xhur.

^h L-analizi OS interim ma ssodisfatx il-limitu ta' twaqqif kmieni speċifikat mill-protokoll għal OS (p ≤ 0.014).

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni f'CA204004



Numru ta' individwi f'riskju

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

It-titjib osservat fil-PFS kien konsistenti fis-subsettijiet kollha irrispettivament mill-età (< 65 kontra ≥ 65), l-istatus tar-riskju, il-preżenza jew in-nuqqas ta' kategoriji ċitogenetiċi del17p jew t(4;14), l-istadju ISS, in-numru ta' terapiji ta' qabel, l-espożizzjoni immunomodulatorja preċedenti, l-espożizzjoni preċedenti għal bortezomib, l-istatus rikadut jew refrattarju, jew il-funzjoni tal-kliwi kif muri fit-Tabella 9.

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja għal subsettijiet f'CA204004

Deskrizzjoni ta' subsett	E-Ld N = 321 PFS medjan (xhur) [95% CI]	Ld N = 325 PFS medjan (xhur) [95% CI]	HR [95% CI]
Età			
< 65 sena	19.4 [15.9, 23.1]	15.7 [11.2, 18.5]	0.74 [0.55, 1.00]
≥ 65 sena	18.5 [15.7, 22.2]	12.9 [10.9, 14.9]	0.64 [0.50, 0.82]
Fatturi ta' riskju			
Riskju kbir	14.8 [9.1, 19.6]	7.2 [5.6, 11.2]	0.63 [0.41, 0.95]
Riskju standard	19.4 [16.5, 22.7]	16.4 [13.9, 18.5]	0.75 [0.59, 0.94]
Kategorija ċitogenetika			
Preżenza ta' del17p	19.6 [15.8, NE]	14.9 [10.6, 17.5]	0.65 [0.45, 0.93]
Nuqqas ta' del17p	18.5 [15.8, 22.1]	13.9 [11.1, 16.4]	0.68 [0.54, 0.86]
Preżenza ta' t(4;14)	15.8 [8.4, 18.4]	5.5 [3.1, 10.3]	0.55 [0.32, 0.98]
Nuqqas ta' t(4;14)	19.6 [17.0, 23.0]	14.9 [12.4, 17.1]	0.68 [0.55, 0.84]
Fazi 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]

Terapiji preċedenti

Linji ta' terapija preċedenti = 1	18.5 [15.8, 20.7]	14.5 [10.9, 17.5]	0.71 [0.54, 0.94]
Linji ta' terapija preċedenti = 2 jew 3	18.5 [15.9, 23.9]	14.0 [11.1, 15.7]	0.65 [0.50, 0.85]
Espożizzjoni preċedenti għal thalidomide	18.4 [14.1, 23.1]	12.3 [9.3, 14.9]	0.61 [0.46, 0.80]
Ebda espożizzjoni immunomodulatorja preċedenti	18.9 [15.8, 22.2]	17.5 [13.0, 20.0]	0.78 [0.59, 1.04]
Espożizzjoni preċedenti għal bortezomib	17.8 [15.8, 20.3]	12.3 [10.2, 14.9]	0.67 [0.53, 0.84]
Ebda espożizzjoni preċedenti għal bortezomib	21.4 [16.6, NE]	17.5 [13.1, 21.3]	0.70 [0.48, 1.00]

Rispons għat-terapija

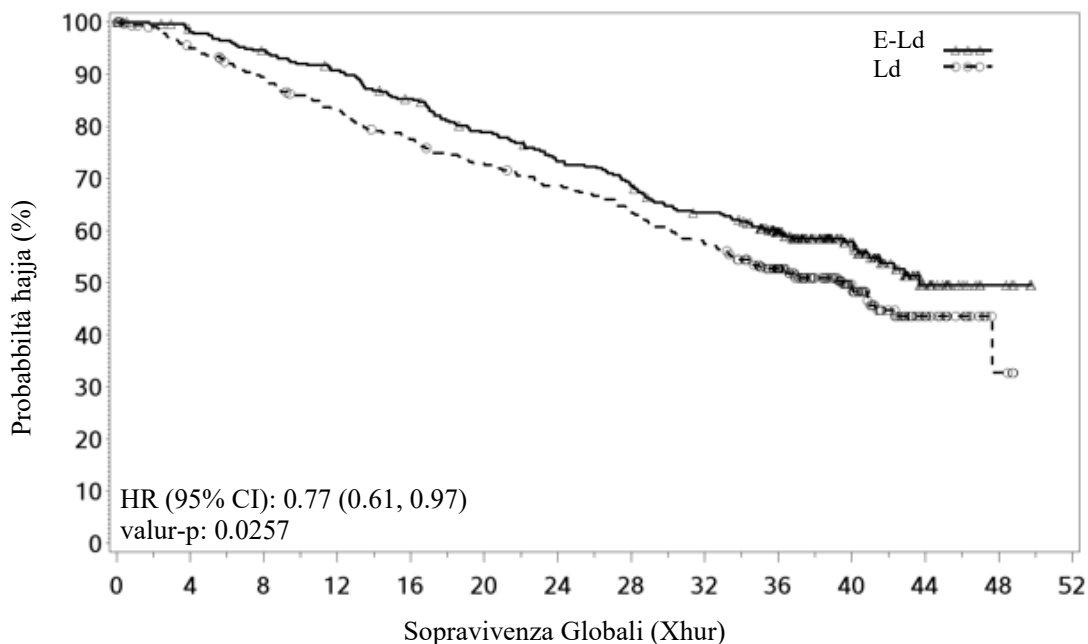
Rikaduti	19.4 [16.6, 22.2]	16.6 [13.0, 18.9]	0.75 [0.59, 0.96]
Rifrattorji	16.6 [14.5, 23.3]	10.4 [6.6, 13.3]	0.55 [0.40, 0.76]

Indeboliment tal-kliwi

CrCl tal-linja bażi < 60 mL/min	18.5 [14.8, 23.3]	11.7 [7.5, 17.4]	0.56 [0.39, 0.80]
CrCl tal-linja bażi ≥ 60 mL/min	18.5 [15.9, 22.2]	14.9 [12.1, 16.7]	0.72 [0.57, 0.90]

Ir-rati ta' sopravivenza globali ta' sena, sentejn u 3 snin għal Empliciti flimkien mal-kura b'lenalidomide u dexamethasone kienu ta' 91%, 73%, u 60% rispettivament, meta mqabbla ma' 83%, 69%, u 53% rispettivament, għall-kura b'lenalidomide u dexamethasone (Ara Figura 2).

Figura 2: Sopravivenza globali f'CA204004



Numru ta' individwi f'riskju

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 flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (CA204125)

CA204125 huwa studju randomizzat, miftuħ, li sar biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (E-Pd) f'pazjenti b'majeloma multipla rikaduta

u refrattarja li rievew tal-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta' proteasome (PI) u wrew progressjoni tal-marda fis-60 jum jew fi żmien 60 jum mill-ahħar terapija tagħhom. Il-pazjenti kienu refrattarji jekk kellhom progressjoni fis-60 jum jew fi żmien 60 jum tal-kura b'lenalidomide u PI fis-60 jum jew fi żmien 60 jum mill-ahħar kura tagħhom, jew rikaduti u refrattarji jekk kienu kisbu mill-inqas rispons parzjali għal kura preċedenti b'lenalidomide u PI iżda kellhom progressjoni fi żmien sitt xhur u żviluppaw progress tal-marda fis-60 jum jew fi żmien 60 jum wara li temmew l-ahħar kura tagħhom. Pazjenti b'newropatija periferali ta' Grad 2 jew oghla ġew esklużi mill-istudji kliniċi b'E-Pd.

Total ta' 117-il pazjent ġew randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu l-kura: 60 għal elotuzumab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (E-Pd) u 57 għal pomalidomide u dexamethasone (Pd). Il-kura nġhatat f'ċikli ta' 4 ġimġhat (ċiklu ta' 28 jum) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Elotuzumab 10 mg/kg nġhata ġol-vina kull ġimġha għall-ewwel 2 ċikli u 20 mg/kg kull 4 ġimġhat wara dan.

Dexamethasone nġhata f'jum 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu. F'ġimġhat b'infużjoni ta' Empliciti, dexamethasone nġhata qabel Empliciti bħala doża maqsuma: individwi ≤ ta' 75 sena doża orali ta' 28 mg u doża ġol-vina ta' 8 mg, u f'individwi ta' > 75 sena doża orali ta' 8 mg u doża ġol-vina ta' 8 mg. Fil-ġimġhat mingħajr infużjoni ta' Empliciti u fil-grupp tal-kontroll, dexamethasone nġhata f'individwi ta' ≤ 75 sena bħala doża orali ta' 40 mg u f'individwi ta' > 75 sena bħala doża orali ta' 20 mg dexamethasone. Il-valutazzjoni tar-rispons tat-tumur twettqet kull 4 ġimġhat.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta' kura. L-età medjana kienet 67 sena (medda 36 sa 81); 62% tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena; 57% tal-pazjenti kienu rġiel, il-bojod kienu jammontaw għal 77% tal-popolazzjoni tal-istudju, l-Asjatiċi 21% u s-suwed 1%. L-Istadju tas-Sistema ta' Fażijiet Internazzjonali (International Staging System, ISS) kien I f'50%, II fi 38% u III fi 12% tal-pazjenti. L-anormalitajiet kromożomali kif iddeterminat minn FISH ta' del(17p), t(4;14) u t(14;16) kienu preżenti f'5%, 11% u 7% tal-pazjenti, rispettivament. Hdax (9.4%) il-pazjent kellhom majeloma ta' riskju għoli. In-numru medjan ta' terapiji preċedenti kien 3. Sebgha u tmenin fil-mija (87%) tal-pazjenti kienu refrattarji għal lenalidomide, 80% refrattarji għal PI u 70% kienu refrattarji kemm għal lenalidomide kif ukoll għal PI. Terapiji preċedenti kienu jinkludu trapjant taċ-ċelloli staminali (55%), bortezomib (100%), lenalidomide (99%), cyclophosphamide (66%), melphalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%), u daratumumab (3%).

In-numru medjan ta' ċikli ta' kura kien 9 għall-fergħa ta' E-Pd u 5 għall-fergħa ta' Pd. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-PFS ivvalutata mill-investigatur skont kriterji tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali tal-Majeloma (International Myeloma Working Group, IMWG) modifikati. Il-PFS medjana għal kull ITT kienet 10.25 xhur (95% CI: 5.59, NE) fil-fergħa ta' E-Pd u 4.67 xhur (95% CI: 2.83, 7.16) fil-fergħa ta' Pd. Il-PFS u l-ORR ġew ivvalutati wkoll mill-IRC.

Ir-riżultati tal-PFS skont l-investigatur u l-IRC huma miġbura fil-qosor f'Tabella 10 (segwitu minimu ta' 9.1 xhur). Il-kurva ta' Kaplan Meier għall-PFS skont l-investigatur hija pprovduta f'Figura 3.

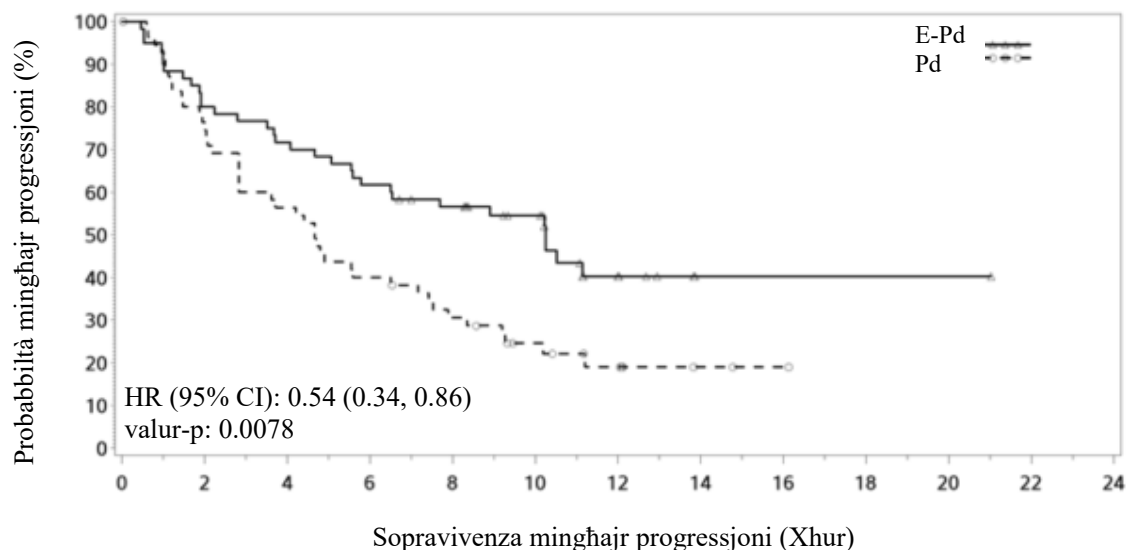
Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja ta' CA204125

	Ivvalutata mill-Investigatur		Ivvalutata mill-IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Proporzjon ta' Periklu [95% CI]	0.54 [0.34, 0.86]		0.51 [0.32, 0.82]	
Valur p tat-test log-rank stratifikat ^a	0.0078		0.0043	
PFS medjana f'xhur [95% CI]	10.25 [5.59, NE]	4.67 [2.83, 7.16]	10.25 [6.54, NE]	4.70 [2.83, 7.62]
Rispons				

Rispons Globali (ORR) ^b n (%) [95% CI]	32 (53.3) [40.0, 66.3]	15 (26.3) [15.5, 39.7]	35 (58.3) [44.9, 70.9]	14 (24.6) [14.1, 37.8]
valur p ^c	0.0029		0.0002	
Rispons Shih (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8.3) ^e	1 (1.8)	0 (0.0) ^e	0 (0.0)
Rispons Parzjali Tajjeb Hafna (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	7 (11.7)	4 (7.0)	9 (15.0)	5 (8.8)
Rispons Parzjali (RR/PR) n (%)	20 (33.3)	10 (17.5)	26 (43.3)	9 (15.8)
Risponsi Kombinati (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20.0)	5 (8.8)	9 (15.0)	5 (8.8)

- ^a valur p ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat mill- istadju tal-marda mad-dhul fl-istudju (Stadju tas-Sistema ta' Fazijiet Internazzjonali I-II vs III) u numru ta' linji preċedenti ta' terapija (2-3 vs ≥ 4) mar-randomizzazzjoni.
- ^b kriterji tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali tal-Majeloma (IMWG) modifikati.
- ^c valur p ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel chi-square stratifikat skont l-istadju tal-marda mad-dhul fl-istudju (Stadju tas-Sistema ta' Fazijiet Internazzjonali I-II vs III) u n-numru ta' linji preċedenti ta' terapija (2-3 vs ≥ 4) mar-randomizzazzjoni.
- ^d Rispons komplut (CR) + rispons komplut stringenti (sCR).
- ^e Ir-rati tar-rispons komplut fil-grupp ta' Empliciti jistgħu jkunu sottovvalutati minhabba interferenza tal-antikorp monoklonali elotuzumab ma' assaġġ ta' immunofissazzjoni u assaġġ ta' elettroforezi tal-proteina fis-seru.
- ^f Il-valutazzjoni tal-IRC saret post-hoc.

Figura 3: CA204125 Sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-investigatur



Numru ta' individwi f'riskju

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

Il-valutazzjoni tal-PFS ITT skont l-investigatur giet evalwata f'diversi sottogruppi inkluż età (< 65 kontra ≥ 65), razza, stadju ISS, terapiji preċedenti, trapjant, kategorija tar-riskju, status ECOG, tnehhija tal-kreatinina, u anormalitajiet ċitogeniċi. Irrispettivament mis-sottogruppi evalwati, il-PFS generalment kienet konsistenti ma' dik li giet osservata fil-popolazzjoni ITT għall-gruppi tal-kura. Madankollu, ir-risultati għandhom jitqiesu b'kawtela peress li l-valutazzjoni tal-konsistenza tal-effett fis-sottogruppi differenti giet imfixkla min-numru limitat hafna ta' pazjenti inklużi fis-sottogruppi differenti.

Is-sopravivenza globali (OS) kienet punt tat-tmiem tal-istudju sekondarju ewlieni. Id-*data* tal-OS mill-analiżi esploratorja ma kinitx matura fil-cut-off tad-*data* (29 ta' Novembru 2018) b'segwitu minimu ta' 18.3 xhur. Total ta' 40 (67%) pazjent kienu ħajjin fil-fergħa ta' E-Pd u 29 (51%) fil-fergħa ta' Pd. L-OS

medjana ma ntlahqitx għall-grupp ta' kura b'E-Pd. Il-proporzjon ta' periklu u 95% CI kienu 0.54 (0.30, 0.96).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (pharmacokinetics, PK) ta' elotuzumab ġiet studjata f'pazjenti b'majeloma multipla. Elotuzumab juri PK mhux lineari kif ukoll tnaqqis fl-eliminazzjoni hekk kif tiżdied id-doża minn 0.5-20 mg/kg.

Assorbiment

Elotuzumab jinghata f'doži ġol-vina u għaldaqstant huwa immedjatament u kompletament bijodisponibbli.

Distribuzzjoni

Il-volum medju ġeometriku tad-distribuzzjoni ta' elotuzumab bil-kors tad-dożaġġ rakkomandat flimkien ma' lenalidomide/dexamethasone jew pomalidomide/dexamethasone fi stat fiss huwa 5.7 L (CV: 23%) u 5.6 L (CV: 21%) rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġ metaboliku għal elotuzumab ma ġiex ikkaratterizzat. Bħala antikorp monoklonali IgG, elotuzumab huwa mistenni li jiġi diżintegrat f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz tal-passaġġi kataboliċi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni totali medja ġeometrika ta' elotuzumab f'10 mg/kg (f'kombinazzjoni ma' lenalidomide u dexamethasone) fi stat fiss hija 0.194 L/kuljum (CV: 62.9%). Meta jitwaqqaf elotuzumab, flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, il-koncentrazzjonijiet ta' elotuzumab jonqsu għal bejn wiehied u iehor 3% (bejn wiehied u iehor 97% ta' tneħħija mill-ġisem kif stmat minn 5 half-lives) tal-koncentrazzjoni massima fis-serum fi stat fiss imbassra mill-popolazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni permezz ta' *data* minn 440 pazjent, l-eliminazzjoni ta' elotuzumab żdiedet b'piż tal-ġisem akbar u dan jappoġġja doża bbażata fuq il-piż. L-analiżi PK tal-popolazzjoni ssuġġeriet li l-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett klinikament importanti fuq it-tneħħija ta' elotuzumab: età, sess, razza, LDH fil-linja bażi, albumina, indeboliment tal-kliewi, u indeboliment tal-fwied ħafif, u għoti flimkien ma' lenalidomide/dexamethasone jew pomalidomide/dexamethasone. It-tneħħija medjata mill-mira ta' elotuzumab żdiedet b'koncentrazzjonijiet oġhla ta' proteina M fis-seru.

Indeboliment tal-kliewi

Studju miftuħ (CA204007) evalwa l-farmakokinetika ta' elotuzumab flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla b'diversi gradi ta' indeboliment tal-kliewi (klassifikat permezz ta' valuri CrCl). L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' elotuzumab kien evalwat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (CrCl > 90 mL/min; N = 8), indeboliment tal-kliewi sever li ma jeħtieġx dijaliżi (CrCl < 30 mL/min; N = 9), jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju li teħtieġ dijaliżi (CrCl < 30 mL/min; N = 9). Ma nstabux differenzi kliniċi importanti fil-farmakokinetika ta' elotuzumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (bi jew mingħajr dijaliżi) u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Empliciti huwa antikorp monoklonali IgG1, li jitnehha prinċipalment permezz tal-kataboliżmu. Għaldaqstant, l-indeboliment funzjonali tal-fwied x'aktarx mhux ser ibiddel l-eliminazzjoni tiegħu. L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq l-eliminazzjoni ta' Empliciti kien evalwat permezz tal-analiżi PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali [TB] ≤ limitu massimu ta' [ULN] normali u AST > ULN jew TB < 1 sa 1.5 x ULN u kwalunkwe AST; N = 33). Ma nstabux differenzi kliniċi importanti fl-eliminazzjoni ta' Empliciti bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Elotuzumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (TB > 1.5 sa 3 × ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied sever (TB > 3 × ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Elotuzumab jagħraf biss il-proteina SLAMF7 tal-bniedem. Peress li elotuzumab ma jagħrafx forom mhux tal-bniedem tal-proteina SLAMF7, id-dejta dwar is-sigurtà *in vivo* minn studji fuq l-annimali hija irrilevanti. Fl-istess linja, l-ebda dejta dwar il-karċinogeniċità mhija disponibbli għal elotuzumab fl-annimali, u lanqas twestqu studji dwar il-fertilità u t-tossiċità fl-embriju/fetu. Informazzjoni ta' sigurtà mhux klinika primarjament tikkonsisti minn studji ta' ċelloli/tessuti tal-bniedem *in vitro* fejn l-ebda sejba ta' sigurtà ma ġiet identifikata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi trasferita mill-kunjett għall-borża tal-infużjoni minnufih.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita u dilwita ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C u mħares mid-dawl.

Mill-perspettiva mikrobijologika, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C imħarsa mid-dawl. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita fil-frیža. Is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 8 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C - 25°C u f'dawl tal-kamra. Dan il-perjodu ta' 8 sigħat għandu jinkludi l-perjodu għall-ghoti tal-prodott.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-frیža.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Ghall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni jew id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieg ta' Tip I ta' 20 ml, magħluq b'tapp griż tal-butyl u ssiġillat b'siġill irbattut tal-aluminju b'buttuna tal-polypropylene li tista' tingala', li fih 300 mg jew 400 mg elotuzumab. Il-buttuna tas-siġill li tista' tingala' hija ta' kulur l-avorju għall-preżentazzjoni ta' 300 mg u blu għal preżentazzjoni ta' 400 mg.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kif tikkalkola d-doża

Ikkalkola d-doża (mg) u ddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa għad-doża ta' (10 mg/kg jew 20 mg/kg) abbażi tal-piż tal-pazjent. Aktar minn kunjett wiehed ta' Empliciti jista' jkun meħtieġ biex tingħata d-doża totali lill-pazjent.

- Id-doża totali ta' elotuzumab f' mg hija ugwali għall-piż totali tal-pazjent f' kg immultiplikata bid-doża ta' elotuzumab (10 jew 20 mg/kg, ara sezzjoni 4.2).

Rikostituzzjoni tal-kunjetti

B'mod asettiku irrikostitwixxi kull kunjett ta' Empliciti b'siringa ta' daqs xieraq u labra ta' 18 gauge jew iżgħar kif muri fit-Tabella 12. Tista' tiġi esperjenzata ftit pressjoni b'lura waqt l-ġhoti tal-ilma għall-injezzjonijiet, u dan jitqies bħala normali.

Tabella 12: Struzzjonijiet ta' rikostituzzjoni

Qawwa	Ammont ta' ilma għall-injezzjonijiet, meħtieġ għar-rikostituzzjoni	Volum finali ta' Empliciti rikostitwit fil-kunjett (inkluż il-volum spostat mill-kejk solidu)	Konċentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni
kunjett ta' 300 mg	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
kunjett ta' 400 mg	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

Żomm il-kunjett dritt u hawwad is-soluzzjoni billi ddawwar il-kunjett biex tholl il-kejk lijoġfilizzat. Imbagħad dawwar il-kunjett rasu 'l isfel ftit drabi biex tholl kwalunkwe trab li jista' jkun preżenti f'wiċċ il-kunjett jew it-tapp. Thallatx bis-saħħa, THAWWADX. It-trab lijoġfilizzat għandu jinhall f'inqas minn 10 minuti.

Wara li s-solidi li baqa' jinhallu kompletament, halli s-soluzzjoni rikostitwita wieqfa għal 5 sa 10 minuti. Is-soluzzjoni rikostitwita hija bla kulur għal kemxejn safranija u ċara sa opalxenti ħafna. Empliciti għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal xi frak jew telf tal-kulur qabel l-ġhoti. Armi s-soluzzjoni jekk ikun hemm xi frak jew tibdil fil-kulur.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose sabiex tinkiseb medda tal-konċentrazzjoni tal-infużjoni finali bejn 1 mg/mL u 6 mg/mL. Il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose għandu jiġi aġġustat sabiex ma jaqbiżx 5 mL/kg tal-piż tal-pazjent fi kwalunkwe doża mogħtija ta' Empliciti.

Ikkalkula l-volum (mL) ta' dilwent (jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose) meħtieġ biex tagħmel is-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjent.

Igbed il-volum neċessarju għad-doża kkalkolata minn kull kunjett, sa massimu ta' 16 mL minn kunjett ta' 400 mg u 12 mL minn kunjett ta' 300 mg. Kull kunjett fih ftit mili żżejjed biex jiżgura volum biżżejjed li jista' jingibed.

Ittrasferixxi l-volumi miġbuda tal-kunjetti kollha mehtieġa skont id-doża kkalkolata għal dan il-pazjent f'borża tal-infużjoni wahda magħmula minn polyvinyl chloride jew polyolefin li fiha l-volum ikkalkulat tad-dilwent. Hallat l-infużjoni bil-mod billi ddawwar idejk. Thawwadhiex.

Empliciti huwa għal użu ta' darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jifdal fil-kunjett li ma jkunx intuża.

Kif għandu jingħata

L-infużjoni kollha ta' Empliciti għandha tingħata b'sett tal-infużjoni u filtru sterili, mhux piroġeniku, li f'tit jorbot proteini (b'daq tal-pori ta' 0.2-1.2 µm) permezz ta' pompa tal-infużjoni awtomatika.

L-infużjoni ta' Empliciti hija kompatibbli ma':

- kontenituri tal-PVC u polyolefin;
- settijiet tal-infużjoni tal-PVC;
- filtri fil-pajp tal-polyethersulfone u tan-najlon b'daqijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Empliciti għandu jiġi injettat b'rata ta' infużjoni ta' 0.5 mL/min għal doża ta' 10 mg/kg u 3 mL/min għal doża ta' 20 mg/kg. Jekk tollerata sew, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'mod gradwali kif deskritt fit-Tabelli 3 u 4 (ara sezzjoni 4.2 Metodu ta' kif għandu jingħata). Ir-rata tal-infużjoni massima ma għandhiex taqbeż il-5 mL/min.

Is-soluzzjoni tal-infużjoni ta' Empliciti għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C imħarsa mid-dawl. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita fil-friża. Is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 8 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C – 25°C u f'dawl tal-kamra. Dan il-perjodu ta' 8 sigħat għandu jinkludi l-perjodu għall-għoti tal-prodott.

Rimi

Taħżinx xi porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għal infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Mejju 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 300 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 300 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

300 mg trab għal konċentrat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Użu IV.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 400 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 400 mg trab għal konċentrat
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 400 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

400 mg trab għal konċentrat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Użu IV.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

elotuzumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiejn ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Empliciti u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Empliciti
3. Kif għandek tuża Empliciti
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Empliciti
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Empliciti u għalxiex jintuża

Empliciti fih is-sustanza attiva elotuzumab, li huwa antikorp monoklonali, tip ta' proteina mfassla biex tagħraf u tehel ma' sustanza fil-mira speċifika fil-ġisem. Elotuzumab jehel ma' proteina fil-mira msejha SLAMF7. SLAMF7 tinstab f'ammonti kbar fuq il-wieċ ta' ċelloli tal-majeloma multipla u fuq ċerti ċelloli tas-sistema immunitarja tiegħek (ċelloli qattielja naturali). Meta elotuzumab jehel ma' SLAMF7 fuq iċ-ċelloli tal-majeloma multipla jew iċ-ċelloli qattielja naturali, dan jistimula s-sistema immunitarja tiegħek sabiex tattakka u teqred iċ-ċelloli tal-majeloma multipla.

Empliciti jintuża biex jikkura majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) fl-adulti. Empliciti ser jingħatalek flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone. Il-majeloma multipla hija kanċer ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demem li jissejhu ċelloli tal-plażma. Dawn iċ-ċelloli jinqasmu mill-kontroll u jingemghu fil-mudullun. Dan jirrizulta fi ħsara lill-ghadam u l-kliwi.

Empliciti jintuża jekk il-kanċer tiegħek ma rrispondiex għal, jew irritorna wara ċerti kuri.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Empliciti

Ma għandekx tingħata Empliciti:

- jekk inti allergiku għal elotuzumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk mintix ċert/a.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjoni għall-infużjoni

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi waħda mir-reazzjonijiet għall-infużjoni elenkati fil-bidu ta' sezzjoni 4. Dawn l-effetti sekondarji fil-biċċa l-kbira jseħhu waqt jew wara l-infużjoni tal-ewwel doża. Ser tiġi ssorveljat/a għal sinjali ta' effetti bħal dawn waqt u wara l-infużjoni.

Skont il-gravità tar-reazzjonijiet għall-infużjoni, tista' tehtieg kura addizzjonali biex tipprevjeni komplikazzjonijiet u tnaqqas is-sintomi tiegħek, inkella l-infużjoni tiegħek ta' Empliciti tista' tiġi interrotta. Meta s-sintomi jgħaddu jew jitjiebu, l-infużjoni tista' titkompla b'rata iktar baxxa u tiżdied gradwalment jekk is-sintomi ma jergħux isehħu. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li ma jkomplix bil-kura ta' Empliciti jekk ikollok reazzjoni qawwija minhabba l-infużjoni.

Qabel kull infużjoni ta' Empliciti, ser tingħata mediċini biex tnaqqas reazzjoni għall-infużjoni (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tuża Empliciti, Mediċini mogħtija qabel kull infużjoni").

Qabel ma tibda l-kura permezz ta' Empliciti, għandek taqra wkoll it-twissijiet u l-prekawzjonijiet fil-fuljett ta' tagħrif tal-mediċini kollha li għandhom jittiehdu flimkien ma' Empliciti għall-informazzjoni relatata ma' dawn il-mediċini. Meta jintuża lenalidomide, hemm bżonn ta' attenzjoni partikolari għal testijiet tat-tqala u r-rekwiżiti tal-prevenzjoni (ara "Tqala u treddigh" f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

Empliciti mhuwiex irrakkomandat li jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Empliciti

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Għal nisa li jkunu qegħdin jiehdu Empliciti

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Ma għandekx tiehu Empliciti jekk inti tqila, sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax b'mod speċifiku. L-effetti ta' Empliciti fin-nisa tqal jew il-ħsara possibbli tiegħu f'tarbija mhux imwielda mhumiex magħrufa.

- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiġi kkurata b'Empliciti, jekk hemm ċans li inti tista' tinqabad tqila.
- Jekk tinqabad tqila waqt li qed tuża Empliciti, kellem lit-tabib tiegħek.

Meta Empliciti jingħata flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide, trid issegwi l-programm ta' prevenzjoni tat-tqala għal lenalidomide jew pomalidomide rispettivament (ara l-fuljett ta' tagħrif għal lenalidomide jew pomalidomide). **Huwa mistenni li lenalidomide u pomalidomide jkunu ta' ħsara għal tarbija mhux imwielda.**

Mhux magħruf jekk elotuzumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jekk hemmx xi riskju għall-wild imredda'. Elotuzumab ser jingħata flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide, u t-treddigh għandu jitwaqqaf minhabba l-użu ta' lenalidomide jew pomalidomide.

Għal irġiel li jkunu qegħdin jiehdu Empliciti

Għandek tuża kondom waqt li tiehu Empliciti u għal 180 jum wara li twaqqaf il-kura sabiex tiżgura li s-sieħba tiegħek ma toħroġx tqila.

Sewqan u thaddim ta' magni

Empliciti mhuwiex mistenni li jkollu effett fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, jekk ikollok reazzjoni għall-infużjoni (deni, tertir, pressjoni tad-demem għolja, ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"), issuqx, tużax rota jew thaddimx magni sakemm ir-reazzjoni tiegħek.

Empliciti fi is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment 'minghajr sodium'.

3. Kif għandek tuża Empliciti

Kemm jinghata Empliciti

L-ammont ta' Empliciti li ser tinghata jiġi kkalkolat abbażi tal-piż ta' ġismek.

Kif għandu jinghata Empliciti

Ser tirċievi Empliciti taht is-superviżjoni ta' professjonist fil-kura tas-saħħa bl-esperjenza. Ser jinghata gol-vina bħala drip (infużjoni) fuq medda ta' diversi sigħat.

Empliciti jittiehed f'ċikli ta' kura li huma 28 jum (4 ġimgħat) twal flimkien ma' medicini oħra li jintużaw biex jikkuraw majeloma multipla.

Meta jinghata flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, Empliciti jinghata kif ġej:

- F'ċikli 1 u 2, darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15, u 22.
- Fiċ-ċiklu 3 u dawk sussegwenti, darba kull ġimgħatejn fil-jiem 1 u 15.

Meta jinghata flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, Empliciti jinghata kif ġej:

- F'ċikli 1 u 2, darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15, u 22.
- Fiċ-ċiklu 3 u dawk sussegwenti, darba kull 4 ġimgħat fl-ewwel jum.

It-tabib tiegħek se jjer ikompli jkkurak b'Empliciti sakemm il-marda tiegħek tmur għall-aħjar jew tibqa' stabbli u l-effetti sekondarji jkunu tollerabbli.

Medicini li jinghataw qabel kull infużjoni

Għandek tiehu dawn il-medicini li ġejjin qabel kull infużjoni ta' Empliciti sabiex inaqqsu r-reazzjonijiet possibbli minhabba l-infużjoni:

- medicina biex tnaqqas reazzjoni allergika (anti-istamina)
- medicina biex tnaqqas infjammazzjoni (dexamethasone)
- medicina biex tnaqqas l-uġiġh u d-deni (paracetamol)

Jekk tinsa tiehu doża ta' Empliciti

Empliciti jintuża flimkien ma' medicini oħra għal majeloma multipla. Jekk kwalunkwe medicina fil-kura tiġi ttardjata, interrotta, jew imwaqqfa, it-tabib tiegħek jiddeċiedi kif għandha titkompla l-kura tiegħek.

Jekk tinghata wisq Empliciti

Peress li Empliciti ser jinghata minn professjonist fil-kura tas-saħħa, huwa improbabbli li ser tinghata wisq. Fil-każ improbabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser jissorveljak għal effetti sekondarji.

Jekk tieqaf tiehu Empliciti

It-twaqqif tal-kura tiegħek permezz ta' Empliciti jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx il-kura sakemm ma tkellimtx dwar dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti dawn miegħek u ser jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura tiegħek.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati fi provi kliniċi b'elotuzumab:

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Empliciti għe assoċjat ma' reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ma thossokx tajjeb waqt l-infużjoni.

Hawn taht hawn lista tas-sintomi tipiċi assoċjati mar-reazzjonijiet għall-infużjoni:

- Deni
- Sirdat
- Pressjoni għolja tad-demem

Jista' jkun hemm sintomi oħra wkoll. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jnaqqas ir-rata tal-infużjoni jew li jwaqqaf l-infużjoni ta' Empliciti temporanjament biex jimmaniġġja dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Deni
- Uġigh fil-grizmejn
- Pnewmonja
- Tnaqqis fil-piż
- Għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demem
- Soghla
- Rih komuni
- Uġigh ta' ras
- Dijarea
- Thossok għajjen/a jew dgħajef/dgħajfa

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Uġigh fis-sider
- Emboli tad-demem fil-vini (trombozi)
- Raxx tal-ġilda bl-inafiet u bl-uġigh (hruq ta' Sant'Antnin, zona)
- Għaraq bil-lejl
- Tibdil fil-burdata
- Sensittività mnaqqsa, speċjalment fil-ġilda
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- Uġigh fil-ħalq/żona tal-gerżuma/gerżuma xotta

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Reazzjoni allergika ta' periklu għall-ħajja f'daqqa waħda (reazzjoni anafilattika)

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Tikkurax is-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Empliciti

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi trasferita mill-kunjett għall-borża tal-infuzjoni minnufih.

Wara d-dilwizzjoni, l-infuzjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni. Il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infuzjoni tista' tinhażen fil-frigġ (2° C - 8 °C) sa 24 siegħa.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Empliciti

- Is-sustanza attiva hi elotuzumab.
Kull kunjett fih jew 300 mg jew 400 mg ta' elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' elotuzumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra (eċċipjenti) huma sucrose, sodium citrate (ara sezzjoni 2 "Empliciti fih is-sodium"), citric acid monohydrate, u polysorbate 80.

Kif jidher Empliciti u l-kontenut tal-pakkett

Empliciti trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni (trab għal konċentrat) huwa abjad għal abjad jagħti fl-isfar shiħ jew kejk imfarrak ipprovdut f'kunjett tal-ħġieġ.

Empliciti huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Preparazzjoni u għoti ta' Empliciti

Kif tikkalkola d-doża

Ikkalkula d-doża (mg) u ddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa għad-doża ta' (10 mg/kg jew 20 mg/kg) abbażi tal-piż tal-pazjent. Aktar minn kunjett wieħed ta' Empliciti jista' jkun meħtieġ biex tingħata d-doża totali lill-pazjent.

- Id-doża totali ta' elotuzumab f' mg hija ugwali għall-piż totali tal-pazjent f' kg immultiplikata bid-doża ta' elotuzumab (10 jew 20 mg/kg).

Rikostituzzjoni tal-kunjetti

B'mod asettiku irrikostitwixxi kull kunjett ta' Empliciti b'siringa ta' daqs xieraq u labra ta' 18 gauge jew iżgħar kif muri fit-Tabella 1. Tista' tiġi esperjenzata f'it pressjoni b'lura waqt l-ghoti tal-ilma għall-injezzjonijiet, u dan jitqies bħala normali.

Tabella 1: Struzzjonijiet ta' rikostituzzjoni

Qawwa	Ammont ta' ilma għall-injezzjonijiet, meħtieġ għar-rikostituzzjoni	Volum finali ta' Empliciti rikostitwit fil-kunjett	Koncentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni
kunjett ta' 300 mg	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
kunjett ta' 400 mg	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

Żomm il-kunjett dritt u hawwad is-soluzzjoni billi ddawwar il-kunjett biex tholl il-kejk lijoġfilizzat. Imbagħad dawwar il-kunjett rasu 'l isfel f'it drabi biex tholl kwalunkwe trab li jista' jkun preżenti f'wiċċ il-kunjett jew it-tapp. Thallatx bis-saħħa, THAWWADX. It-trab lijoġfilizzat għandu jinħall f'inqas minn 10 minuti.

Wara li s-solidi li baqa' jinħallu kompletament, halli s-soluzzjoni rikostitwita wieqfa għal 5 sa 10 minuti. Is-soluzzjoni rikostitwita hija bla kulur għal kemxejn safranija u ċara sa opalixxenti ħafna. Empliciti għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal xi frak jew telf tal-kulur qabel l-ghoti. Armi s-soluzzjoni jekk ikun hemm xi frak jew tibdil fil-kulur.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose sabiex tinkiseb medda tal-koncentrazzjoni tal-infuzjoni finali bejn 1 mg/mL u 6 mg/mL. Il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose għandu jiġi agġustat sabiex ma jaqbiżx 5 mL/kg tal-piż tal-pazjent fi kwalunkwe doża mogħtija ta' Empliciti.

Ikkalkula l-volum (mL) ta' dilwent (jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose) mehtieg biex tagħmel is-soluzzjoni għall-infuzjoni għall-pazjent.

Igbed il-volum neċessarju għad-doża kkalkolata minn kull kunjett, sa massimu ta' 16 mL minn kunjett ta' 400 mg u 12 mL minn kunjett ta' 300 mg. Kull kunjett fih ftit mili żżejjed biex jiżgura volum biżżejjed li jista' jingibed.

Ittrasferixxi l-volumi miġbuda tal-kunjetti kollha mehtieġa skont id-doża kkalkolata għal dan il-pazjent f'borża tal-infuzjoni waħda magħmula minn polyvinyl chloride jew polyolefin li fiha l-volum ikkalkulat tad-dilwent. Hallat l-infuzjoni bil-mod billi ddawwar idejk. Thawwadhiex.

Empliciti huwa għal użu ta' darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jifdal fil-kunjett li ma jkunx intuża.

Kif għandu jinghata

L-infuzjoni kollha ta' Empliciti għandha tinghata b'sett tal-infuzjoni u filtru sterili, mhux piroġeniku, li f'tit jorbot proteini (b'daq tal-pori ta' 0.2-1.2 µm) permezz ta' pompa tal-infuzjoni awtomatika.

L-infuzjoni ta' Empliciti hija kompatibbli ma':

- kontenituri tal-PVC u polyolefin;
- settijiet tal-infuzjoni tal-PVC;
- filtri fil-pajp tal-polyethersulfone u tan-najlon b'daqijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Rata ta' infuzjoni għal Empliciti 10 mg/kg

Empliciti b'doża ta' 10 mg/kg għandu jiġi injettat b'rata ta' infuzjoni ta' 0.5 mL/min. Jekk ittollerata sew, ir-rata tal-infuzjoni tista' tiżdied b'mod gradwali kif deskritt fit-Tabella 2. Ir-rata tal-infuzjoni massima ma għandhiex taqbeż il-5 mL/min.

Tabella 2: Rata ta' infuzjoni għal Empliciti 10 mg/kg

Ċiklu 1, Doża 1		Ċiklu 1, Doża 2		Ċiklu 1, Doża 3 u 4 u kull Ċiklu sussegwenti
Intervall tal-hin	Rata	Intervall tal-hin	Rata	Rata
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*	-	-	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infuzjoni titlesta.

Rata ta' infuzjoni għal Empliciti 20 mg/kg

Empliciti b'doża ta' 20 mg/kg għandu jinbeda b'rata ta' infuzjoni ta' 3 mL/min. Jekk jiġi ttollerat tajjeb, ir-rata ta' infuzjoni tista' tiżdied fi stadji kif deskritt f'Tabella 3. Ir-rata ta' infuzjoni massima m'għandhiex taqbeż 5 mL/min.

Pazjenti li telgħu għal 5 mL/min b'doża ta' 10 mg/kg għandhom inaqqsu r-rata għal 3 mL/min fl-ewwel infuzjoni b'20 mg/kg.

Tabella 3: Rata ta' infuzjoni għal Empliciti 20 mg/kg

Doża 1		Doża 2 u d-doži sussegwenti kollha
Intervall tal-hin	Rata	Rata
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infuzjoni titlesta.

L-infużjoni ta' Empliciti għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C imħarsa mid-dawl. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita fil-friża. Is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 8 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C – 25°C u f'dawl tal-kamra. Dan il-perjodu ta' 8 sigħat għandu jinkludi l-perjodu għall-għoti tal-prodott.

Rimi

Taħzinx xi porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għal infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġġiet lokali.