

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Empliciti 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Empliciti 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Empliciti 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala vsebuje 300 mg elotuzumaba*.

Empliciti 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala vsebuje 400 mg elotuzumaba.

Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 25 mg elotuzumaba.

* Elotuzumab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celicah NS0.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Prašek je v obliki belega do sivobelega, celega ali razdrobljenega skupka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Empliciti je v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom indicirano za zdravljenje multiplega mieloma pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Empliciti je v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom indicirano za zdravljenje ponovljenega in neodzivnega multiplega mieloma pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z vsaj dvema oblikama zdravljenja, vključno z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma, bolezen pa je pri zadnjem zdravljenju napredovala (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z elotuzumabom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju multiplega mieloma.

Premedikacija za preprečevanje infuzijske reakcije

Bolniki morajo od 45 do 90 minut pred infundiranjem zdravila Empliciti prejeti premedikacijo z naslednjimi zdravili (glejte poglavje 4.4):

- Deksametazon 8 mg intravensko.
- Antagonist histaminskih receptorjev H1: difenhidramin (od 25 do 50 mg peroralno ali intravensko) ali enakovreden antagonist histaminskih receptorjev H1.

- Antagonist histaminskih receptorjev H2: ranitidin (50 mg intravensko ali 150 mg peroralno) ali enakovreden antagonist histaminskih receptorjev H2.
- Paracetamol (od 650 do 1.000 mg peroralno).

Ukrepanje v primeru infuzijske reakcije

Če se med aplikacijo zdravila Empliciti pojavi infuzijska reakcija \geq stopnje 2, je treba infundiranje zdravila prekiniti. Ko reakcija izzveni do \leq stopnje 1, se infundiranje zdravila Empliciti lahko nadaljuje, vendar s hitrostjo 0,5 ml/min. Hitrost infundiranja se nato lahko postopoma povečuje za 0,5 ml/min vsakih 30 minut, če bolnik to prenaša, in sicer do hitrosti, pri kateri se je pojavila infuzijska reakcija. Če se infuzijska reakcija ne ponovi, se s povečevanjem hitrosti lahko nadaljuje (glejte tabeli 3 in 4).

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila infuzijska reakcija, je treba še 2 uri po koncu infundiranja zdravila Empliciti nadzirati vitalne znake na vsakih 30 minut. Če se infuzijska reakcija ponovi, je treba infundiranje zdravila Empliciti prekiniti, bolnik pa na ta dan zdravila ne sme več prejeti (glejte poglavje 4.4). V primeru zelo hudih infuzijskih reakcij (\geq stopnja 3), bo zdravljenje z zdravilom Empliciti morda treba trajno ukiniti in uvesti ustrezno nujno zdravljenje.

Odmerjanje pri uporabi z lenalidomidom in deksametazonom

Dolžina vsakega cikla zdravljenja je 28 dni. Za shemo odmerjanja glejte tabelo 1.

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Priporočeni odmerek zdravila Empliciti je 10 mg/kg intravensko vsak teden, na 1., 8., 15. in 22. dan prva dva cikla zdravljenja in nato na vsaka 2 tedna na 1. in 15. dan.

Priporočeni odmerek lenalidomida je 25 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dneva ponavljajočega se 28-dnevnega cikla in najmanj 2 uri po infundiranju zdravila Empliciti, če se zdravili uporabi na isti dan.

Deksametazon je treba uporabljati na naslednji način:

- Na dan aplikacije zdravila Empliciti mora bolnik deksametazon prejeti v odmerku 28 mg peroralno enkrat na dan od 3 do 24 ur pred zdravilom Empliciti in 8 mg intravensko od 45 do 90 minut pred aplikacijo zdravila Empliciti na 1., 8., 15. in 22. dan ponavljajočega se 28-dnevnega cikla.
- Na dan brez uporabe zdravila Empliciti, ko je predvidena uporaba deksametazona (8. in 22. dan 3. cikla in vsi nadaljnji cikli), mora bolnik deksametazon prejeti v odmerku 40 mg peroralno.

Tabela 1: Priporočena shema odmerjanja zdravila Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom

Cikel	1. in 2. cikel 28-dnevnega cikla				3. in nadaljnji cikli 28-dnevnega cikla			
Dan cikla	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikacija	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) intravensko	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) peroralno	1. do 21. dan				1. do 21. dan			
Deksametazon (mg) peroralno	28	28	28	28	28	40	28	40
Dan cikla	1	8	15	22	1	8	15	22

Za dodatne informacije o uporabi lenalidomida in deksametazona glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje pri uporabi s pomalidomidom in deksametazonom
 Dolžina vsakega cikla zdravljenja je 28 dni. Za shemo odmerjanja glejte tabelo 2.
 Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Priporočeni odmerek zdravila Empliciti je 10 mg/kg intravensko vsak teden, na 1., 8., 15. in 22. dan prva dva cikla zdravljenja in nato 20 mg/kg na 1. dan vsakega cikla zdravljenja.

Priporočeni odmerek pomalidomida je 4 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dneva ponavljajočega se 28 dnevnega cikla in najmanj 2 uri po infundiranju zdravila Empliciti, če se zdravilo uporabi na isti dan.

Deksametazon je treba uporabljati na naslednji način:

- Na dan aplikacije zdravila Empliciti morajo bolniki, stari 75 let ali mlajši, deksametazon prejeti v odmerku 28 mg peroralno od 3 do 24 ur pred zdravlilom Empliciti in 8 mg intravensko od 45 do 90 minut pred aplikacijo zdravila Empliciti, bolniki, starejši od 75 let, pa morajo deksametazon prejeti v odmerku 8 mg peroralno od 3 do 24 ur pred zdravlilom Empliciti in 8 mg intravensko od 45 do 90 minut pred aplikacijo zdravila Empliciti.
- Na dan brez uporabe zdravila Empliciti, ko je predvidena uporaba deksametazona (8., 15. in 22. dan 3. cikla in vsi nadaljnji cikli), morajo bolniki, stari 75 let ali mlajši, deksametazon prejeti v odmerku 40 mg peroralno, bolniki, starejši od 75 let, pa v odmerku 20 mg peroralno.

Tabela 2: Priporočena shema odmerjanja zdravila Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom

Cikel	1. in 2. cikel 28-dnevnega cikla				3. in nadaljnji cikli 28-dnevnega cikla				
	Dan cikla	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikacija	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg) intravensko	10	10	10	10	20				
Pomalidomid (4 mg) peroralno	1. do 21. dan				1. do 21. dan				
Deksametazon (mg) intravensko	8	8	8	8	8				
Deksametazon (mg) peroralno; bolniki stari 75 let ali mlajši	28	28	28	28	28	40	40	40	
Deksametazon (mg) peroralno; bolniki, starejši od 75 let	8	8	8	8	8	20	20	20	
Dan cikla	1	8	15	22	1	8	15	22	

Za dodatne informacije o uporabi pomalidomida in deksametazona glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za navodila glede hitrosti infundiranja glejte Način uporabe v nadaljevanju.

Odložitev odmerka, prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja

Če se odmerek enega zdravila v režimu odloži, zdravljenje z zdravilom prekine ali ukine, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje po predvideni shemi. Če se peroralni ali intravenski odmerek deksametazona odloži ali zdravljenje z njim ukine, je treba zdravilo Empliciti uporabljati na osnovi klinične presoje (npr. tveganje za preobčutljivost) (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji uporaba zdravila Empliciti za indikacijo multipli mielom ni relevantna.

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka zdravila Empliciti ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, starih ≥ 85 let, je na voljo zelo malo podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Empliciti.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ($\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min}$), zmerno ($\text{CrCl} = 30 - 59 \text{ ml/min}$), hudo ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, odmerka zdravila Empliciti ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina [SB] \leq od zgornje meje normalne [ZMN] vrednosti in vrednost AST $>$ od ZMN vrednosti ali vrednost SB $<$ od 1 do $1,5 \times$ ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) odmerka zdravila Empliciti ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (vrednost SB $>$ od $1,5$ do $3 \times$ ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) ali s hudo (vrednost SB $>$ od $3 \times$ ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) okvaro jeter uporabe zdravila Empliciti niso raziskovali (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Empliciti je namenjeno samo za intravensko uporabo.

Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 10 mg/kg

Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba začeti infundirati s hitrostjo 0,5 ml/min. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, se hitrost infundiranja lahko postopoma povečuje, kot je prikazano v tabeli 3. Največja hitrost infundiranja ne sme preseči 5 ml/min.

Tabela 3: Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 10 mg/kg

1. cikel, 1. odmerek		1. cikel, 2. odmerek		1. cikel, 3. in 4. odmerek in vsi kasnejši cikli
Časovni interval	Hitrost	Časovni interval	Hitrost	Hitrost
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*	-	-	

* Nadaljujte s to hitrostjo do konca infundiranja.

Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 20 mg/kg

Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba začeti infundirati s hitrostjo 3 ml/min. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, se hitrost infundiranja lahko postopoma povečuje, kot je prikazano v tabeli 4. Največja hitrost infundiranja ne sme preseči 5 ml/min.

Pri bolnikih, pri katerih je hitrost infundiranja pri uporabi odmerka 10 mg/kg dosegla hitrost 5 ml/min, je pri prvem infundiranju zdravila v odmerku 20 mg/kg treba hitrost infundiranja zmanjšati na 3 ml/min.

Tabela 4: Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 20 mg/kg

1. odmerek		2. odmerek in vsi kasnejši odmerki
Časovni interval	Hitrost	Hitrost
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Nadaljujte s to hitrostjo do konca infundiranja.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila Empliciti pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pred začetkom zdravljenja je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti vseh zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Empliciti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Infuzijska reakcija

Pri bolnikih, ki so prejeli elotuzumab, so poročali o pojavu infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Pred infundiranjem zdravila Empliciti mora bolnik prejeti premedikacijo, ki sestoji iz deksametazona, antagonista histaminskih receptorjev H1, antagonista histaminskih receptorjev H2 in paracetamola (glejte poglavje 4.2 Premedikacija). Pri bolnikih, ki niso prejeli premedikacije, je bil delež infuzijskih reakcij precej večji.

Če kateri koli simptom infuzijske reakcije doseže stopnjo ≥ 2 , je treba infundiranje zdravila Empliciti prekiniti in uvesti ustrezne medicinske in podporne ukrepe. Vitalne znake je treba nadzirati vsakih 30 minut 2 uri po koncu infundiranja zdravila Empliciti. Ko reakcija izzveni (simptomi \leq stopnje 1), se infundiranje zdravila Empliciti lahko nadaljuje z začetno hitrostjo infundiranja 0,5 ml/min. Če se simptomi ne ponovijo, se lahko hitrost infundiranja postopoma povečuje vsakih 30 minut do največje hitrosti 5 ml/min (glejte poglavje 4.2 Način uporabe).

V primeru pojava zelo hudih infuzijskih reakcij bo zdravljenje z zdravilom Empliciti morda treba trajno ukiniti in uvesti ustrezno nujno zdravljenje. Bolniki z blagimi ali zmernimi infuzijskimi reakcijami lahko prejema zdravilo Empliciti z zmanjšano hitrostjo infundiranja in ob skrbnem nadziranju (glejte poglavje 4.2 Način uporabe).

Pogoji za uporabo zdravil, ki se uporabljajo skupaj z zdravilom Empliciti

Zdravilo Empliciti se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili. Pogoji, ki veljajo za uporabo teh zdravil, veljajo tudi pri kombiniranem zdravljenju. Pred začetkom zdravljenja je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti vseh zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Empliciti.

Okužbe

V kliničnih preskušanjih, izvedenih pri bolnikih z multiplim mielomom, je bila pojavnost vseh okužb, vključno s pljučnico, večja pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati, v primeru okužb pa uvesti standardno zdravljenje.

Sekundarne primarne novotvorbe (SPN)

V kliničnem preskušanju, v katerem so pri bolnikih z multiplim mielomom uporabo zdravila Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom primerjali z uporabo lenalidomida in deksametazona (študija CA204004), je bila pojavnost SPN in specifičnih solidnih tumorjev ter nemelanomskega kožnega raka večja pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti (glejte poglavje 4.8). Za SPN je znano, da so povezane z izpostavljenostjo lenalidomidu, ki pa je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom daljša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom. Delež hematoloških malignomov je bil enak v obeh skupinah zdravljenja. Bolnike je treba nadzirati glede razvoja SPN.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij farmakokinetičnih interakcij niso izvedli. Zdravilo Empliciti je humano monoklonsko protitelo, zato presnove s pomočjo encimov citokroma P450 (CYP) ali drugih encimov, ki presnavljajo zdravila, ni pričakovati. Pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki zavirajo ali inducirajo te encime, se vpliv na farmakokinetiko zdravila Empliciti ne pričakuje.

Zdravilo Empliciti se lahko odkrije s serumsko proteinsko elektroforezo (SPEP) in serumsko imunofiksacijo pri bolnikih z mielomom in lahko vpliva na pravilno klasifikacijo odziva. Elotuzumab v serumu bolnika lahko povzroči majhen vrh v začetni regiji gama pri SPEP, ki je IgGκ pri imunofiksaciji seruma. Ta interferenca lahko pri bolnikih z IgG kapa mielomskim proteinom vpliva na določitev popolnega odziva, po možnosti pa tudi na določitev ponovitve po polnem odzivu. V primeru odkritja dodatnih vrhov pri imunofiksaciji seruma je treba izključiti možnost biklonske gamopatije.

Pred začetkom zdravljenja je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti vseh zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Empliciti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravila Empliciti se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z elotuzumabom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 180 dni po koncu zdravljenja uporabljati učinkovite metode za preprečevanje neželene nosečnosti, če je njihova partnerica noseča ali v rodni dobi in ne uporablja učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Izkušenj z uporabo elotuzumaba med nosečnostjo pri človeku ni. Elotuzumab se uporablja v kombinaciji z lenalidomidom, katerega uporaba med nosečnostjo je kontraindicirana. Zaradi pomanjkanja ustreznega živalskega modela ni podatkov o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih. Zdravila Empliciti se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z elotuzumabom.

Pred začetkom zdravljenja je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti vseh zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Empliciti. Pri uporabi zdravila Empliciti skupaj z lenalidomidom ali pomalidomidom obstaja tveganje za poškodbo ploda, vključno s hudimi, smrtno nevarnimi prirojenimi okvarami, povezanimi z uporabo teh zdravil. Upoštevati je treba zahteve glede preprečevanja nosečnosti, vključno s testiranjem in uporabo kontracepcije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z lenalidomidom in pomalidomidom, sta le-ta prisotna v krvi in spermi. Za zahteve glede kontracepcije zaradi prisotnosti in prenosa s spermo ter nadaljnje podrobnosti glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom ali pomalidomidom, se morajo držati programa za preprečevanje nosečnosti, ki je predviden pri uporabi lenalidomida oziroma pomalidomida.

Dojenje

Izločanje elotuzumaba v materino mleko se ne predvideva. Elotuzumab se uporablja v kombinaciji z lenalidomidom ali pomalidomidom, zato je zaradi uporabe lenalidomida ali pomalidomida treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij, ki bi ovrednotile vpliv elotuzumaba na plodnost, niso izvedli. Učinek elotuzumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi sporočenih neželenih učinkov se ne predvideva, da bi zdravilo Empliciti vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom, pri katerih se pojavi infuzijska reakcija, je treba svetovati, da ne smejo voziti vozil ali upravljati s stroji, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost elotuzumaba so ovrednotili na osnovi združenih podatkov iz 8 kliničnih preskušanj pri skupno 682 bolnikih z multiplim mielomom, ki so se zdravili z elotuzumabom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (451 bolnikov), bortezomibom in deksametazonom (103 bolniki) ali pomalidomidom in deksametazonom (128 bolnikov). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih (stopnja 1 ali 2).

Najbolj resen neželeni učinek, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z elotuzumabom, je pljučnica.

Najpogostejši neželeni učinki (ki so se pojavili pri > 10 % bolnikov) pri zdravljenju z elotuzumabom so bili reakcije, povezane z infundiranjem, driska, herpes zoster, nazofaringitis, kašelj, pljučnica, okužba zgornjih dihal, limfopenija in zmanjšanje telesne mase.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri 682 bolnikih z multiplim mielomom, ki so se zdravili z elotuzumabom v 8 kliničnih preskušanjih so predstavljeni v tabeli 5.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 5: Neželeni učinki pri bolnikih z multiplim mielomom, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti

Organski sistem	Neželeni učinek	Celokupna pogostnost	Pogostnost stopnje 3/4
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	herpes zoster ^a	pogosti	občasni
	nazofaringitis	zelo pogosti	ni poročil
	pljučnica ^b	zelo pogosti	pogosti
	okužba zgornjih dihal	zelo pogosti	pogosti
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	limfopenija ^c	zelo pogosti	pogosti
	levkopenija	pogosti	pogosti
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	anafilaktična reakcija	občasni	občasni
	preobčutljivost	pogosti	občasni
<i>Psihiatrične motnje</i>	spremembe razpoloženja	pogosti	ni poročil
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	zelo pogosti	občasni
	hipestezija	pogosti	občasni
<i>Žilne bolezni</i>	globoka venska tromboza	pogosti	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj ^d	zelo pogosti	občasni
	bolečina v ustnem delu žrela	pogosti	ni poročil
<i>Bolezni prebavil</i>	driska	zelo pogosti	pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	nočno znojenje	pogosti	ni poročil
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	bolečina v prsnem košu	pogosti	pogosti
	utrujenost	zelo pogosti	pogosti
	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti
<i>Preiskave</i>	zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	občasni
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	reakcija, povezana z infundiranjem	pogosti	občasni

^a Izraz herpes zoster je skupina naslednjih izrazov: herpes zoster, oralni herpes in herpesvirusna okužba.

^b Izraz pljučnica je skupina naslednjih izrazov: pljučnica, atipična pljučnica, bronhopnevmonija, lobarna pljučnica, bakterijska pljučnica, glivična pljučnica, virusna pljučnica in pnevmokokna pljučnica.

^c Izraz limfopenija vključuje naslednje izraze: limfopenija in zmanjšanje števila limfocitov.

^d Izraz kašelj vključuje naslednje izraze: kašelj, produktivni kašelj in sidrom kašlja zgornjih dihalnih poti.

Deleži neželenih učinkov, prilagojeni glede na izpostavljenost (vse stopnje in stopnje 3/4) v kliničnem preskušanju CA204004, izvedenem pri bolnikih z multiplim mielomom, v katerem so zdravljenje z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (N = 318) primerjali z zdravljenjem z lenalidomidom in deksametazonom (N = 317), so prikazani v tabeli 6.

Tabela 6: Študija CA204004: Deleži neželenih učinkov, prilagojeni glede na izpostavljenost, pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom [vključno z večkratno pojavnostjo pri vseh zdravljenih bolnikih]

	Empliciti + lenalidomid in deksametazon N = 318				lenalidomid in deksametazon N = 317			
	vse stopnje		stopnja 3/4		vse stopnje		stopnja 3/4	
Neželeni učinek	Števil lo dogo dkov	Delež (delež pojavnosti/10 0 bolnik-let)	Števil lo dogo dkov	Delež (delež pojavnosti/10 0 bolnik-let)	Števil lo dogo dkov	Delež (delež pojavnosti/10 0 bolnik-let)	Števil lo dogo dkov	Delež (delež pojavnosti/10 0 bolnik-let)
driska	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
zvišana telesna temperatura	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
utrujenost	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
kašelj ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
nazofaringitis	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
okužba zgornjih dihal	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
limfopenija ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
glavobol	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
pljučnica ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
levkopenija	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
bolečina v ustnem delu žrela	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
zmanjšanje telesne mase	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
nočno znojenje	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-

bolečin a v prsni košu	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
globok a venska trombo za	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
hipeste zija	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
spreme mbe razpolo ženja	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
preobč utljivost	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Izraz kašelj vključuje naslednje izraze: kašelj, produktivni kašelj in sidrom kašlja zgornjih dihalnih poti.

^b Izraz limfopenija vključuje naslednje izraze: limfopenija in zmanjšanje števila limfocitov.

^c Izraz pljučnica je skupina naslednjih izrazov: pljučnica, atipična pljučnica, bronhopnevmonija, lobarna pljučnica, bakterijska pljučnica, glivična pljučnica, virusna pljučnica in pnevmokokna pljučnica.

^d Izraz herpes zoster je skupina naslednjih izrazov: herpes zoster, oralni herpes in herpesvirusna okužba.

Deleži neželenih učinkov, prilagojeni glede na izpostavljenost (vse stopnje in stopnje 3/4) v kliničnem preskušanju CA204125, izvedenem pri bolnikih z multiplim mielomom, v katerem so zdravljenje z zdravilom Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (N = 60) primerjali z zdravljenjem s pomalidomidom in deksametazonom (N = 55), so prikazani v tabeli 7.

Tabela 7: Študija CA204125: Deleži neželenih učinkov, prilagojeni glede na izpostavljenost, pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s pomalidomidom in deksametazonom [vključno z večkratno pojavnostjo pri vseh zdravljenih bolnikih]

	Empliciti + pomalidomid in deksametazon N = 60				pomalidomid in deksametazon N = 55			
	vse stopnje		stopnja 3/4		vse stopnje		stopnja 3/4	
Neželeni učinek	Število dogodkov	Delež (delež pojavnosti/100 bolnik-let)	Število dogodkov	Delež (delež pojavnosti/100 bolnik-let)	Število dogodkov	Delež (delež pojavnosti/100 bolnik-let)	Število dogodkov	Delež (delež pojavnosti/100 bolnik-let)
kašelj ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
nazofaringitis	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
okužba zgornjih dihal	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
levkopenija	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
limfopenija ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
pljučnica ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
reakcija, povezana z infundiranjem	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
bolečina v prsnem košu	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
nočno znojenje	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
hipestezija	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
spremembe razpoloženja	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Izraz kašelj vključuje naslednje izraze: kašelj, produktivni kašelj in sidrom kašlja zgornjih dihalnih poti.

^b Izraz limfopenija vključuje naslednje izraze: limfopenija in zmanjšanje števila limfocitov.

^c Izraz pljučnica je skupina naslednjih izrazov: pljučnica, atipična pljučnica, bronhopnevmonija, lobarna pljučnica, bakterijska pljučnica, glivična pljučnica, virusna pljučnica in pnevmokokna pljučnica.

^d Izraz herpes zoster je skupina naslednjih izrazov: herpes zoster, oralni herpes, herpesvirusna okužba in očesni herpes zoster.

Opis izbranih neželenih učinkov

Infuzijske reakcije

V kliničnih preskušanjih, izvedenih pri bolnikih z multiplim mielomom, so o infuzijskih reakcijah poročali pri približno 10 % premediciranih bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (N = 318) in 3 % premediciranih bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (N = 60) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki niso prejeli premedikacije, je bil delež blagih do zmernih infuzijskih reakcij > 50 %. Vsa poročila o infuzijskih reakcijah so bila ≤ stopnji 3. Infuzijske reakcije stopnje 3 so se pojavile pri 1 % bolnikov. V študiji CA204004 so najpogostejši simptomi infuzijske reakcije vključevali zvišano telesno temperaturo, mrzlico in hipertenzijo. Zaradi infuzijske reakcije je bilo treba infundiranje zdravila Empliciti prekiniti pri 5 % bolnikov za mediano 25 minut, pri 1 % bolnikov pa je bilo treba zdravljenje zaradi infuzijske reakcije ukiniti. Pri bolnikih z infuzijsko reakcijo se je infuzijska reakcija pri 70 % bolnikov (23/33) pojavila pri prvem odmerku. V študiji CA204125 so se vse infuzijske reakcije, o katerih so poročali, pojavile pri prvem ciklu zdravljenja in so bile ≤ stopnje 2.

Okužbe

Pojavnost okužb, vključno s pljučnico, je bila pri zdravljenju z zdravilom Empliciti večja kot v kontrolni skupini (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju, izvedenem pri bolnikih z multiplim mielomom (študija CA204004), so o okužbah poročali pri 81,4 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (N = 318), in pri 74,4 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom (N = 317). O okužbah stopnje 3-4 so poročali pri 28 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, in pri 24,3 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom. Okužbe s smrtnim izidom so bile redke. O njih so poročali pri 2,5 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, in pri 2,2 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom. Pojavnost pljučnice je bila večja v skupini z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom v primerjavi s skupino z lenalidomidom in deksametazonom (15,1 % v primerjavi z 11,7 %, s smrtnim izidom pa 0,6 % v primerjavi z 0 %).

V kliničnem preskušanju, izvedenem pri bolnikih z multiplim mielomom (študija CA204125), so o okužbah poročali pri 65 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (N = 60), in pri 65,5 % bolnikov, ki so se zdravili s pomalidomidom in deksametazonom (N = 55). O okužbah stopnje 3-4 so poročali pri 13,3 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom, in pri 21,8 % bolnikov, ki so se zdravili s pomalidomidom in deksametazonom. O okužbah s smrtnim izidom (na primer okužbah stopnje 5) so poročali pri 5 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom, in pri 3,6 % bolnikov, ki so se zdravili s pomalidomidom in deksametazonom.

Sekundarne primarne novotvorbe

Pojavnost SPN je bila pri zdravljenju z zdravilom Empliciti večja kot v kontrolni skupini (glejte poglavje 4.4). V kliničnem preskušanju, izvedenem pri bolnikih z multiplim mielomom (študija CA204004), so invazivne SPN opazili pri 6,9 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (N = 318), in 4,1 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom (N = 317). Za sekundarne primarne novotvorbe je znano, da so povezane z izpostavljenostjo lenalidomidu, ki pa je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, daljša kot pri bolniki, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom. Delež hematoloških malignomov je bil enak v obeh skupinah zdravljenja (1,6 %). O pojavu solidnih tumorjev so poročali pri 2,5 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, in pri 1,9 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom. O pojavu nemelanomskega kožnega raka so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, in pri 1,6 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom.

V študiji CA204125 pri bolnikih v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (N = 60) o primerih SPN niso poročali, pri bolnikih v skupini, ki se je zdravila s pomalidomidom in deksametazonom (N = 55), pa so poročali o 1 primeru (1,8 %).

Globoka venska tromboza

V kliničnem preskušanju, izvedenem pri bolnikih z multiplim mielomom (študija CA204004), so o globoki venski trombozi poročali pri 7,2 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (N = 318), in 3,8 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom (N = 317). Pri bolnikih, ki so se zdravili z acetilsalicilno kislino, so o globoki venski trombozi poročali pri 4,1 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (E-Ld), in 1,4 % bolnikov, ki so se zdravili z lenalidomidom in deksametazonom (Ld). Pri bolnikih, ki so prejeli profilakso z nizkomolekularnim heparinom, je bil delež globoke venske tromboze med obema skupinami zdravljenja podoben (2,2 % v obeh skupinah zdravljenja), pri bolnikih, ki so prejeli antagonist vitamina K, pa je pri bolnikih, ki so se zdravili z E-Ld znašal 0 %, pri bolnikih, ki so se zdravili z Ld, pa 6,7 %.

Imunogenost

Kot pri drugih terapevtskih beljakovinah tudi pri uporabi zdravila Empliciti obstaja možnost pojava imunogenosti.

Od 390 bolnikov iz štirih kliničnih študij, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 72 bolnikov (18,5 %) pri testiranju s testom elektrokemiluminiscence (ECL) pozitivnih na protitelesa proti zdravilu. Nevtralizirajoča protitelesa so odkrili pri 19 od 299 bolnikov v študiji CA204004. Pri večini bolnikov se je imunogenost pojavljala na začetku zdravljenja in je bila prehodna ter izzvenela v 2 do 4 mesecih. Na osnovi analize populacijske farmakokinetike in analize izpostavljenost-odziv niso odkrili jasne vzročne povezave med razvojem protiteles proti zdravilu in spremembo farmakokinetike, učinkovitosti ali profila neželenih učinkov.

Od 53 bolnikov v študiji CA204125, ki so se zdravili z zdravilom Empliciti, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 19 bolnikov (36 %) pri testiranju s testom elektrokemiluminiscence (ECL) pozitivnih na protitelesa proti zdravilu, od teh pa je bil 1 bolnik trajno pozitiven. Pri teh 19 bolnikih so se protitelesa proti zdravilu pojavila v prvih 2 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Empliciti. Protitelesa proti zdravilu so izzvenela v 2 do 3 mesecih pri 18 (95 %) od 19 bolnikov. Nevtralizirajoča protitelesa so odkrili pri 2 od 53 bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri enem bolniku so poročali o prevelikem odmerjanju elotuzumaba v odmerku 23,3 mg/kg v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom. Bolnik ni imel nobenih simptomov, zdravljenje zaradi prevelikega odmerjanja ni bilo potrebno, zdravljenje z elotuzumabom pa se je lahko nadaljevalo.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in po potrebi uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC23

Mehanizem delovanja

Elotuzumab je imunostimulativno humano monoklonsko protitelo IgG1, ki je posebej usmerjeno proti proteinu SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7). SLAMF7 je močno izražen na celicah multiplega mieloma, neodvisno od citogenetskih nepravilnosti. SLAMF7 je izražen tudi na naravnih celicah ubijalkah (NK), normalnih plazmatkah in drugih imunskih celicah, vključno s podskupino nekaterih celic T, monociti, celicami B, makrofagi in plazmacitoidnimi dentritičnimi celicami (pDC), niso pa ga odkrili na normalnih solidnih tkivih ali hematopoetskih zarodnih celicah.

Elotuzumab z delovanjem na SLAMF7 in receptorje Fc neposredno aktivira naravne celice ubijalke in tako okrepi protimielomsko aktivnost *in vitro*. Elotuzumab z delovanjem na SLAMF7 na mielomskih celicah in preko interakcij z receptorji Fc na specifičnih imunskih celicah tudi pomaga spodbuditi uničenje mielomskih celic preko z naravnimi celicami ubijalkami posredovane od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) in z makrofagi posredovane od protiteles odvisne celične fagocitoze (ADCP, antibody dependant cellular phagocytosis). V nekliničnih modelih elotuzumab v kombinaciji z lenalidomidom, s pomalidomidom ali z bortezomibom deluje sinergistično.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (študija CA204004)

Študija CA204004 je odprta randomizirana študija, izvedena za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti zdravila Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (E-Ld) pri bolnikih z multiplim mielomom, ki so se predhodno zdravili z eno do tremi oblikami zdravljenja. Pri vseh bolnikih je bilo dokumentirano napredovanje bolezni po zadnjem zdravljenju. Bolniki, ki so bili neodzivni na zdravljenje z lenalidomidom, so bili izključeni, predhodno pa se je z lenalidomidom zdravilo 6 % bolnikov. Bolniki so morali po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic okrevali najmanj 12 tednov, po alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic pa 16 tednov. Bolnike s srčno amiloidozo ali plazmocitno levkemijo so izključili iz študije.

Primerni bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na zdravljenje z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (Ld) ali zdravljenje z lenalidomidom in deksametazonom. Zdravljenje je potekalo v 4-tedenskih ciklih do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki so prva 2 cikla prejeli elotuzumab v odmerku 10 mg/kg vsak teden nato pa na vsaka 2 tedna. Pred infundiranjem zdravila Empliciti so bolniki prejeli deksametazon v obliki deljenega odmerka: peroralno v odmerku 28 mg in intravensko v odmerku 8 mg. Bolniki v kontrolni skupini in v tednih brez uporabe zdravila Empliciti so prejeli deksametazon v odmerku 40 mg v obliki enkratnega peroralnega odmerka na teden. Bolniki so lenalidomid jemali peroralno v odmerku 25 mg enkrat na dan prve 3 tedne vsakega cikla. Odziv tumorja so vrednotili na vsake 4 tedne.

Na zdravljenje je bilo vsega skupaj randomiziranih 646 bolnikov: 321 bolnikov na zdravljenje z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, 325 bolnikov pa na zdravljenje z lenalidomidom in deksametazonom.

Demografske in izhodiščne lastnosti so bile med obema skupinama zdravljenja dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 66 let (razpon: od 37 do 91), 57 % bolnikov je bilo starejših od 65 let, 60 % bolnikov je bilo moškega spola, 84 % raziskovane populacije je bilo belcev, 10 % Azijcev in 4 % bolnikov črne rase. Po mednarodnem sistemu za razvrščanje v stadije (ISS; International Staging System) je ISS stadij I imelo 43 %, ISS stadij II 32 % in ISS stadij III 21 % bolnikov. Visoko rizična citogenetska kategorija del17p je bila prisotna pri 32 % bolnikov, t(4;14) pa pri 9 % bolnikov. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 2. Petintrideset odstotkov (35 %) bolnikov je bilo

neodzivnih (napredovanje med ali v 60 dneh po zadnjem zdravljenju), pri 65 % bolnikov pa se je bolezen ponovila (napredovanje po 60 dneh po zadnjem zdravljenju). Predhodna zdravljenja so vključevala: presaditev krvotvornih matičnih celic (55 %), bortezomib (70 %), melfalan (65 %), talidomid (48 %) in lenalidomid (6 %).

Primarna opazovana dogodka te študije sta bila preživetje brez napredovanja bolezn (PFS, progression-free survival), ovrednoteno z razmerjem ogroženosti, in delež celokupnega odziva (ORR, overall response rate) na osnovi vrednotenja, ki ga je izvedel neodvisen odbor za pregled (IRC, Independent Review Committee). Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v tabeli 8 in na sliki 1. V skupini z zdravilom Emlipicit je mediano število ciklov zdravljenja znašalo 19, v primerjalni skupini pa 14.

Tabela 8: Študija CA204004: Rezultati učinkovitosti

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
Preživetje brez napredovanja bolezn (PFS) (vsi vključeni bolniki)		
Razmerje ogroženosti [97,61 % IZ]	0,68 [0,55; 0,85]	
stratificirani test log-rank, p-vrednost ^a	0,0001	
Delež 1-letnega PFS (%) [95 % IZ]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
Delež 2-letnega PFS (%) [95 % IZ]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
Delež 3-letnega PFS ^b (%) [95 % IZ]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Mediana PFS v mesecih [95 % IZ]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Odziv		
Celokupni odziv (ORR) ^c n (%) [95 % IZ]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-vrednost ^d	0,0002	
Popolni odziv (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Zelo dober delni odziv (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Delni odziv (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinirani odzivi (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Celokupno preživetje (OS)^g		
Razmerje ogroženosti [95% IZ]	0,77 [0,61; 0,97]	
stratificirani test log-rank, p-vrednost	0,0257 ^h	
Mediana OS v mesecih [95 % IZ]	43,7 [40,34; NE]	39,6 [33,25; NE]

^a p-vrednost na osnovi testa log-rank, stratificiranega glede na B2 mikroglobuline (< 3,5 mg/l v primerjavi z ≥ 3,5 mg/l), število predhodnih linij zdravljenja (1 v primerjavi z 2 ali 3) in predhodno imunomodulatorno zdravljenje (brez v primerjavi s predhodnim zdravljenjem samo s talidomidom v primerjavi z drugim).

^b Vnaprej določena analiza deleža 3-letnega preživetja brez napredovanja bolezn (PFS) je bila izvedena na osnovi minimalnega časa spremljanja 33 mesecev.

^c Kriteriji Evropske skupine za presajanje kostnega mozga in krvotvornih matičnih celic (EBMT).

^d p-vrednost na osnovi Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, stratificiranega glede na B2 mikroglobuline (< 3,5 mg/l v primerjavi z ≥ 3,5 mg/l), število predhodnih linij zdravljenja (1 v primerjavi z 2 ali 3) in predhodno imunomodulatorno zdravljenje (brez v primerjavi s predhodnim zdravljenjem samo s talidomidom v primerjavi z drugim).

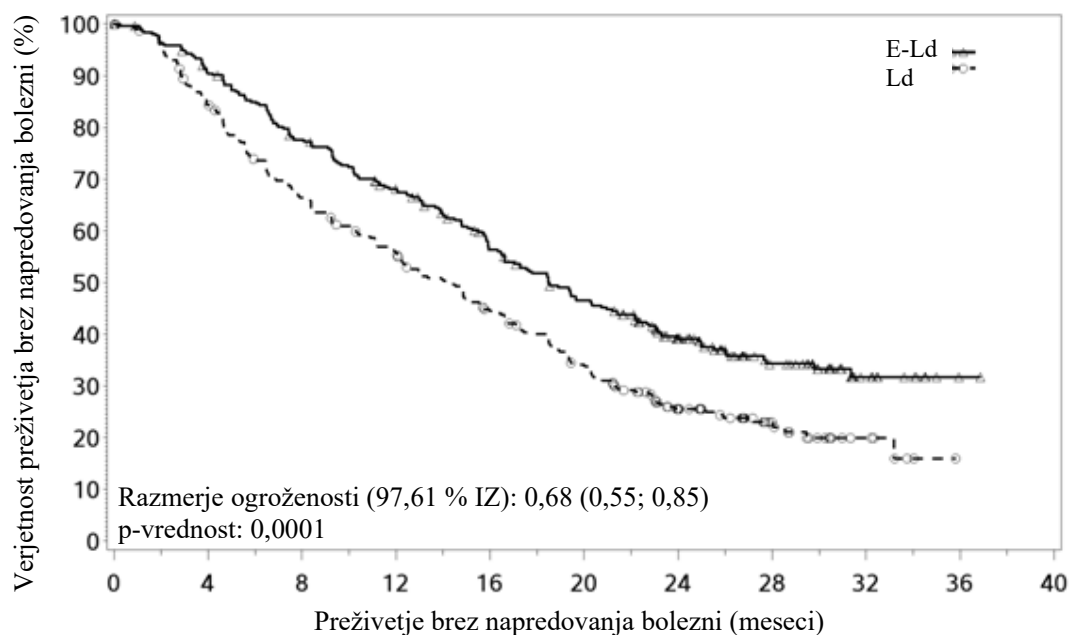
^e Popolni odziv (CR) + strikten popolni odziv (sCR).

^f Deleži popolnega odziva bi v skupini z zdravilom Emlipicit lahko bili podcenjeni zaradi vpliva elotuzumaba, monoklonskega protitelesa, na test imunofiksacije in test serumske proteinske elektroforeze.

^g Vnaprej določena vmesna analiza celokupnega preživetja (OS) je bila izvedena na osnovi minimalnega časa spremljanja 35,4 meseca.

^h Vmesna analiza celokupnega preživetja (OS) ni izpolnjevala s protokolom določene meje zgodnje prekinitve za OS ($p \leq 0,014$).

Slika 1: Študija CA204004: Preživetje brez napredovanja bolezn



Število ogroženih oseb

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

Opaženo izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezn je bilo konsistentno po podskupinah ne glede na starost (< 65 v primerjavi z ≥ 65), status ogroženosti, prisotnost ali odsotnost citogenetskih kategorij del17p ali t(4;14), ISS stadij, število predhodnih zdravljenj, predhodno izpostavljenost imunomodulatorjem, predhodno izpostavljenost bortezomibu, status ponovitve ali neodzivnosti ali delovanje ledvic kot je prikazano v tabeli 9.

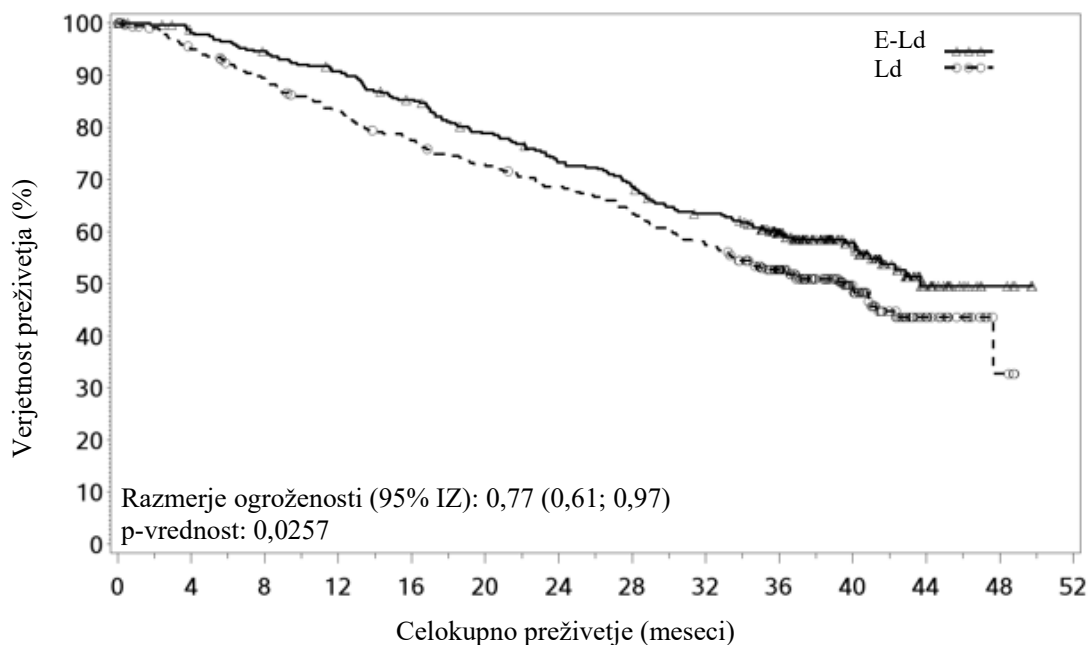
Tabela 9: Študija CA204004: Rezultati učinkovitosti po podskupinah

Opis podskupine	E-Ld	Ld	Razmerje ogroženosti [95 % IZ]
	N = 321	N = 325	
	Mediana PFS (meseči) [95 % IZ]	Mediana PFS (meseči) [95 % IZ]	
Starost			
< 65 let	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 let	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Dejavniki tveganja			
Visoko tveganje	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Standardno tveganje	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Citogenetska kategorija			
Prisotnost del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Odsotnost del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Prisotnost t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Odsotnost t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]

ISS stadij			
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]
Predhodna zdravljenja			
Linije predhodnega zdravljenja = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Linije predhodnega zdravljenja = 2 ali 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Predhodna izpostavljenost talidomidu	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Brez predhodne izpostavljenosti imunomodulatorjem	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Predhodna izpostavljenost bortezomibu	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Brez predhodne izpostavljenosti bortezomibu	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Odziv na zdravljenje			
Ponovitev	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Neodzivnost	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Delovanje ledvic			
Izhodiščni CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Izhodiščni CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Pri zdravljenju z zdravilom Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom je delež 1-letnega celokupnega preživetja znašal 91 %, delež 2-letnega celokupnega preživetja 73 %, delež 3-letnega celokupnega preživetja pa 60 %, v primerjavi z zdravljenjem z lenalidomidom in deksametazonom, kjer je delež 1 letnega celokupnega preživetja znašal 83 %, delež 2 letnega celokupnega preživetja 69 %, delež 3 letnega celokupnega preživetja pa 53 % (glejte sliko 2).

Slika 2: Študija CA204004: Celokupno preživetje



Število ogroženih oseb

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

Zdravilo Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (študija CA204125)

Študija CA204125 je odprta randomizirana študija, izvedena za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti zdravila Empliciti v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (E-Pd) pri bolnikih z neodzivnim ali ponovljenim in neodzivnim multiplim mielomom, ki so se predhodno zdravili z vsaj dvema oblikama zdravljenja, vključno z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma (PI, proteasome inhibitor), bolezen pa je napredovala na oziroma v obdobju 60 dni po zadnjem zdravljenju. Bolniki so bili neodzivni, če je prišlo do napredovanja bolezni na ali v obdobju 60 dni zdravljenja z lenalidomidom in PI in na ali v obdobju 60 dni po zadnjem zdravljenju, oziroma neodzivni s ponovljeno boleznijo, če je bil dosežen vsaj delni odziv na predhodno zdravljenje z lenalidomidom in PI, vendar je prišlo do napredovanja bolezni v obdobju 6 mesecev in so razvili napredovalo bolezen na oziroma v obdobju 60 dni po zaključenem zadnjem zdravljenju. Bolnike s periferno nevropatijo stopnje 2 ali višjo, so iz kliničnih študij E-Pd izključili.

Na zdravljenje so vsega skupaj randomizirali 117 bolnikov v razmerju 1:1. 60 bolnikov je prejelo zdravljenje z elotuzumabom v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (E-Pd), 57 bolnikov pa zdravljenje s pomalidomidom in deksametazonom (Pd). Zdravljenje je potekalo v 4-tedenskih ciklih (28-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki so prva dva cikla zdravljenja elotuzumab prejeli v odmerku 10 mg/kg intravensko vsak teden, nato pa v odmerku 20 mg/kg vsake 4 tedne.

Bolniki so deksametazon prejeli na: 1., 8., 15. in 22. dan vsakega cikla. V tednih z infundiranjem zdravila Empliciti so bolniki deksametazon prejeli pred zdravilom Empliciti v deljenem odmerku: bolniki, stari 75 let in mlajši, v peroralnem odmerku 28 mg in intravenskem odmerku 8 mg, bolniki, starejši od 75 let, pa v peroralnem odmerku 8 mg in intravenskem odmerku 8 mg. V tednih brez infundiranja zdravila Empliciti in v kontrolni skupini so bolniki, stari 75 let in mlajši, deksametazon prejeli v peroralnem odmerku 40 mg, bolniki, starejši od 75 let, pa v peroralnem odmerku 20 mg. Odziv tumorja so vrednotili na vsake 4 tedne.

Demografske in izhodiščne lastnosti so bile med obema skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starost je bila 67 let (razpon: od 36 do 81), 62 % bolnikov je bilo starejših od 65 let, 57 % bolnikov je bilo moškega spola, 77 % raziskovane populacije je bilo belcev, 21 % Azijcev in 1 % bolnikov črne

rase. Po mednarodnem sistemu za razvrščanje v stadije (ISS; International Staging System) je ISS stadij I imelo 50 %, ISS stadij II 38 % in ISS stadij III 12 % bolnikov. S FISH določene kromosomske nepravilnosti del(17p) so bile prisotne pri 5 % bolnikov, t(4;14) pri 11 % bolnikov in t(14;16) pri 7 % bolnikov. Enajst (9,4 %) bolnikov je imelo visoko rizičen mielom. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3. Sedeminosemdeset odstotkov (87 %) bolnikov je bilo neodzivnih na lenalidomid, 80 % bolnikov neodzivnih na zaviralca proteasoma (PI) in 70 % bolnikov neodzivnih tako na lenalidomid kot PI. Predhodna zdravljenja so vključevala: presaditev krvotvornih matičnih celic (55 %), bortezomib (100 %), lenalidomid (99 %), ciklofosfamid (66 %), melfalan (63 %), karfilzomib (100 %), iksazomib (6 %) in daratumumab (3 %).

V skupini zdravljenja E-Pd je mediano število ciklov zdravljenja znašalo 9, v skupini zdravljenja Pd pa 5.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression free survival), ki ga je ocenil raziskovalec v skladu z modificiranimi kriteriji mednarodne delovne skupine za mielom (IMWG, International Myeloma Working Group). Mediana PFS vseh vključenih bolnikov (ITT) je v skupini E-Pd znašala 10,25 meseca (95 % IZ: 5,59; NE), v skupini zdravljenja Pd pa 4,67 meseca (95 % IZ: 2,83; 7,16). PFS in ORR je ovrednotil tudi neodvisni odbor za pregled (IRC).

Rezultati PFS po oceni raziskovalca in IRC so povzeti v tabeli 10 (najmanjše obdobje spremljana 9,1 meseca). Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja PFS po oceni raziskovalca je prikazana na sliki 3.

Tabela 10: Študija CA204125: Rezultati učinkovitosti

	Ocena raziskovalca		Ocena IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (vsi vključeni bolniki)				
Razmerje ogroženosti [95% IZ]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
stratificirani test log rank, p-vrednost ^a	0,0078		0,0043	
Mediana PFS v mesecih [95 % IZ]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Odziv				
Celokupni odziv (ORR) ^b n (%) [95 % IZ]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-vrednost ^c	0,0029		0,0002	
Popolni odziv (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Zelo dober delni odziv (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Delni odziv (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinirani odzivi (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-vrednost na osnovi testa log rank, stratificiranega glede na stadij bolezni ob vstopu v študijo (mednarodni sistem za razvrščanje v stadije (ISS) I-II v primerjavi s III) in število predhodnih linij zdravljenja (2-3 v primerjavi s 4 ali več) ob randomizaciji.

^b modificirani kriteriji mednarodne delovne skupine za mielom (IMWG, International Myeloma Working Group).

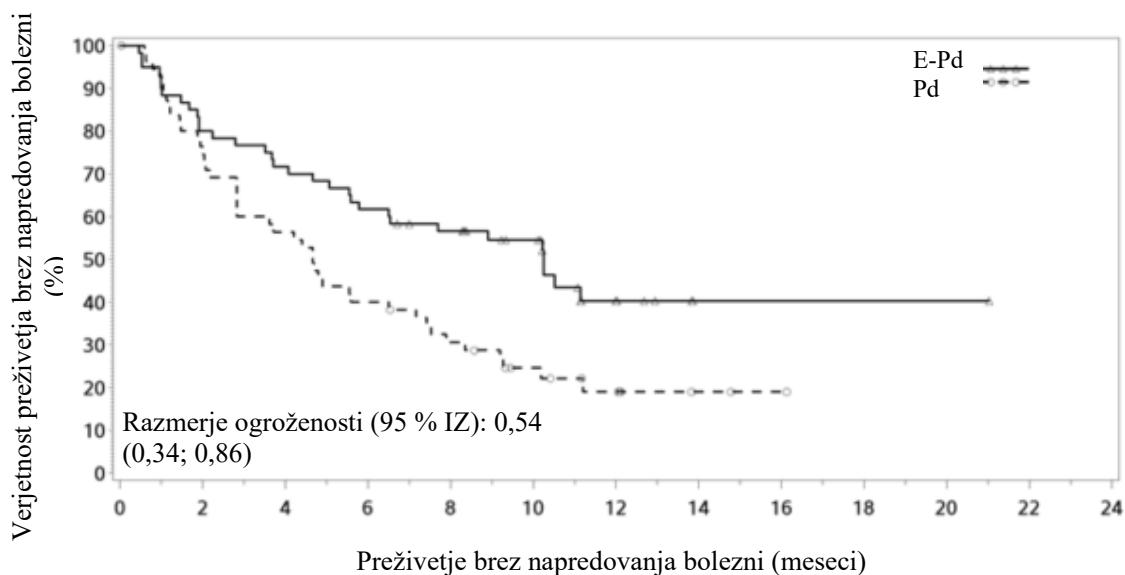
^c p-vrednost na osnovi Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa stratificiranega glede na stadij bolezni ob vstopu v študijo (mednarodni sistem za razvrščanje v stadije (ISS) I-II v primerjavi s III) in število predhodnih linij zdravljenja (2-3 v primerjavi s 4 ali več) ob randomizaciji.

^d Popolni odziv (CR) + strikten popolni odziv (sCR).

^e Deleži popolnega odziva bi v skupini z zdravilom Emlipicit lahko bili podcenjeni zaradi vpliva elotuzumaba, monoklonskega protitelesa, na test imunofiksacije in test serumske proteinske elektroforeze.

^f IRC je vrednotenje izvedel post-hoc.

Slika 3: Študija CA204125: Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca



Število ogroženih oseb

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

Vrednotenje PFS vseh vključenih bolnikov (ITT) po oceni raziskovalca je bilo izvedeno v več podskupinah, vključno glede na starost (< 65 v primerjavi z ≥ 65), spol, ISS stadij, predhodna zdravljenja, presaditev, kategorijo tveganja, stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, očistek kreatinina in citogenetske nepravilnosti. Ne glede na ovrednoteno podskupino je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v splošnem konsistentno s tistim, opaženim v populaciji vseh vključenih bolnikov za zdravljene skupine. Vendar pa je rezultate treba obravnavati previdno, saj je vrednotenje konsistence učinkovitosti v različnih podskupinah oviralo zelo majhno število bolnikov, vključenih v različne podskupine.

Celokupno preživetje (OS) je bil ključni sekundarni opazovani dogodek študije. Podatki o celokupnem preživetju iz eksploratorne analize ob pridobitvi podatkov (29. november 2018) še niso bili zreli, najmanjše obdobje spremljanja pa je bilo 18,3 meseca. V skupini zdravljenja E-Pd je bilo živih 40 bolnikov (67 %), v skupini zdravljenja Pd pa 29 bolnikov (51 %). Mediana celokupnega preživetja za skupino zdravljenja E-Pd ni bila dosežena. Razmerje ogroženosti in 95 % interval zaupanja je 0,54 (0,30; 0,96).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju multiplega mieloma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko elotuzumaba so raziskali pri bolnikih z multiplim mielomom. Farmakokinetika elotuzumaba je nelinearna pri čemer se očistek zmanjšuje, odmerek pa povečuje od 0,5-20 mg/kg.

Absorpcija

Elotuzumab se uporablja intravensko, zato je njegova biološka uporabnost takojšnja in popolna.

Porazdelitev

Geometrijski srednji volumen porazdelitve elotuzumaba pri priporočenem režimu odmerjanja v kombinaciji z lenalidomidom/deksametazonom v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 5,7 l

(KV: 23 %), v kombinaciji s pomalidomidom/deksametazonom v stanju dinamičnega ravnovesja pa 5,6 l (KV: 21 %).

Biotransformacija

Presnovna pot elotuzumaba ni bila opisana. Za elotuzumab se kot za IgG monoklonsko protitelo predvideva, da preko katabolnih poti razpade do manjših peptidov in aminokislin.

Izločanje

Geometrijski srednji skupni očistek elotuzumaba pri 10 mg/kg (v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom) v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 0,194 l/dan (KV: 62,9%). Po ukinitvi zdravljenja z elotuzumabom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom se koncentracije elotuzumaba v 3 mesecih zmanjšajo do približno 3 % (približno 97 % izpiranje na osnovi ocene 5 razpolovnih časov) populacijsko predvidene največje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Posebne populacije

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike z uporabo podatkov, pridobljenih pri 440 bolnikih, se očistek elotuzumaba povečuje s povečanjem telesne mase, kar podpira odmerjanje na osnovi telesne mase. Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da naslednji dejavniki nimajo klinično pomembnega vpliva na očistek elotuzumaba: starost, spol, rasa, izhodiščna vrednost LDH, albumin, okvara ledvic, blaga okvara jeter in sočasna uporaba lenalidomida/deksametazona ali pomalidomida/deksametazona. Ciljni očistek elotuzumaba je z višanjem koncentracij M proteina v serumu naraščal.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z multiplim mielomom z različnimi stopnjami okvare ledvic (razvrstitev na osnovi vrednosti CrCl) so farmakokinetiko elotuzumaba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ovrednotili v odprti študiji (študija CA204007). Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko elotuzumaba so ovrednotili pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (CrCl > 90 ml/min; N = 8), bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki niso potrebovali zdravljenja z dializo (CrCl < 30 ml/min; N = 9) in bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali zdravljenje z dializo (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (pri zdravljenju z dializo in brez nje) niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki elotuzumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Zdravilo Empliciti je monoklonsko protitelo IgG1, ki se v glavnem očisti s katabolizmom. Okvara delovanja jeter tako najverjetneje ne spremeni njegovega očistka. Učinek okvare jeter na očistek zdravila Empliciti so raziskali z analizo populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina [SB] ≤ od zgornje meje normalne [ZMN] vrednosti in vrednost AST > od ZMN vrednosti ali vrednost SB < od 1 do 1,5 × ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST; N = 33). Pri bolnikih z blago okvaro jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku zdravila Empliciti v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z zmerno (vrednost SB > od 1,5 do 3 × ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) ali s hudo okvaro jeter (vrednost SB > od 3 × ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) uporabe elotuzumaba niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Elotuzumab prepozna le humani protein SLAMF7. Ker elotuzumab ne prepozna nečloveških oblik proteina SLAMF7, *in vivo* pridobljeni podatki o varnosti pri živalih niso relevantni. Prav tako ni podatkov o kancerogenosti elotuzumaba pri živalih, študije vplivov na plodnost in škodljivih vplivov na razvoj zarodka/plodu pa niso bile izvedene. Nekliničnih podatkov o varnosti je malo, v glavnem pa so bili pridobljeni z *in vitro* študijami na človeških celicah/tkivih, kjer pa niso ugotovili vpliva na varnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial

3 leta

Po rekonstituciji in redčenju

Rekonstituirano raztopino je treba iz vial takoj prenesti v infuzijsko vrečko.

Dokazano je bilo, da je raztopina po rekonstituciji in redčenju kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V tem primeru čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo. Rekonstituirane ali razredčene raztopine ne zamrzujte. Raztopina za infundiranje je od celotnih 24 ur lahko največ 8 ur pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C in sobni svetlobi. Teh 8 ur vključuje tudi samo obdobje aplikacije zdravila.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

20-ml viala iz stekla tipa I, zaprta s sivim zamaškom iz butilne gume, aluminijastim obročkom in polipropilensko dvižno zaporko, ki vsebuje 300 mg ali 400 mg elotuzumaba. Dvižna zaporka 300 mg oblike zdravila je barve slonovine, dvižna zaporka 400 mg oblike zdravila pa modre barve. Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izračun odmerka

Izračunajte odmerek (mg) in določite število potrebnih vial za odmerek (10 mg/kg ali 20 mg/kg) na osnovi telesne mase bolnika. Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot eno vialo zdravila Empliciti.

- Celotni odmerek elotuzumaba v mg je enako telesna masa bolnika v kg pomnoženo z odmerkom elotuzumaba (10 ali 20 mg/kg, glejte poglavje 4.2).

Rekonstitucija vial

Aseptično rekonstituirajte vsako vialo z zdravilom Empliciti s pomočjo injekcijske brizge ustrezne velikosti in injekcijske igle debeline 18G ali tanjše kot je prikazano v tabeli 12. Med dodajanjem vode za injekcije se lahko pojavi blag povratni pritisk, kar je normalno.

Tabela 12: Navodila za rekonstitucijo

Jakost	Količina vode za injekcije, potrebna za rekonstitucijo	Končni volumen rekonstituiranega zdravila Empliciti v viali (vključno z volumnom zaradi izpodrinjenega trdnega skupka)	Koncentracija po rekonstituciji
300 mg viala	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg viala	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Vialo držite pokonci in z vrtenjem viala vrtinčite raztopino, da se liofiliziran skupek raztopi. Nato vialo nekajkrat obrnite, da se raztopi tudi ves prašek, ki bi lahko bil prisoten na vrhu viala ali zamašku. Izogibajte se močnemu tresenju, NE STRESAJTE. Liofiliziran prašek se mora raztopiti prej kot v 10 minutah.

Ko se vsa trdna snov popolnoma raztopi, pustite rekonstituirano raztopino stati od 5 do 10 minut. Rekonstituirana raztopina je brezbarvna do rahlo rumena in bistra do zelo opalescentna. Zdravilo Empliciti pred aplikacijo preglejte glede morebitne prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Če opazite kakršne koli trdne delce ali spremembo barve, raztopino zavržite.

Priprava raztopine za infundiranje

Po rekonstituciji morate raztopino razredčiti z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje, da se končna koncentracija raztopine za infundiranje giblje v razponu med 1 mg/ml in 6 mg/ml. Volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje morate prilagoditi tako, da pri katerem koli apliciranem odmerku zdravila Empliciti ne presega 5 ml/kg telesne mase bolnika.

Izračunajte potreben volumen (ml) sredstva za redčenje (bodisi 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje) za pripravo raztopine za infundiranje bolniku.

Potreben volumen glede na izračunani odmerek izvlcite iz vsake viala, do največ 16 ml iz 400 mg viala in 12 ml iz 300 mg viala. Vsaka viala vsebuje rahel pribitek za zagotovitev zadostnega volumna, ki se ga lahko izvleče.

Izvlečen volumen iz vseh vial, potreben glede na izračun pri posameznem bolniku, prenesite v eno samo infuzijsko vrečko iz polivinilklorida ali poliolefina, ki vsebuje izračunan volumen sredstva za redčenje. Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Zdravilo Empliciti je namenjeno samo za enkratno uporabo. Ne uporabljeno zdravilo, ki ostane v viali, zavržite.

Aplikacija

Celotno količino zdravila Empliciti morate infundirati s pomočjo infuzijskega seta in sterilnega nepirogenega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm) ter avtomatske infuzijske črpalke.

Empliciti raztopina za infundiranje je kompatibilna:

- z vsebniki iz PVC-ja in poliolefina
- z infuzijskimi seti iz PVC-ja
- z linijskimi filtri iz polietersulfona in najlona z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Infundiranje zdravila Empliciti v odmerku 10 mg/kg je treba začeti s hitrostjo infundiranja 0,5 ml/min, infundiranje zdravila Empliciti v odmerku 20 mg/kg pa je treba začeti s hitrostjo infundiranja 3 ml/min. Če bolnik to hitrost dobro prenaša, lahko hitrost infundiranja postopoma povečujete, kot je prikazano tabeli 3 in tabeli 4 (glejte poglavje 4.2 Način uporabe). Največja hitrost infundiranja ne sme preseči 5 ml/min.

Empliciti raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V tem primeru čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo. Rekonstituirane ali razredčene raztopine ne zamrzujte. Raztopina za infundiranje je od celotnih 24 ur lahko največ 8 ur pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C in sobni svetlobi. Teh 8 ur vključuje tudi samo obdobje aplikacije zdravila.

Odstranjevanje

Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. maj 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Združene države Amerike

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Empliciti 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
elotuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg elotuzumaba.
Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 25 mg elotuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat in polisorbit 80. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1088/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA

Empliciti 300 mg prašek za koncentrat
elotuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg elotuzumaba.
Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 25 mg elotuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat in polisorbit 80. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 mg praška za koncentrat

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
i.v. uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1088/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Empliciti 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
elotuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 mg elotuzumaba.
Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 25 mg elotuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat in polisorbit 80. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1088/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA

Empliciti 400 mg prašek za koncentrat
elotuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 mg elotuzumaba.
Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 25 mg elotuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev citrat, citronska kislina monohidrat in polisorbit 80. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

400 mg praška za koncentrat

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
i.v. uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1088/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Empliciti 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Empliciti 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

elotuzumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Empliciti in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Empliciti
3. Kako uporabljati zdravilo Empliciti
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Empliciti
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Empliciti in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila Empliciti je elotuzumab, monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki prepozna in se pritrdi na posebno ciljno mesto v telesu. Elotuzumab se pritrdi na ciljno beljakovino, imenovano SLAMF7. SLAMF7 se v velikih količinah nahaja na površini celic multiplega mieloma in na nekaterih celicah imunskega sistema (naravne celice ubijalke). Elotuzumab z vezavo na SLAMF7 na celicah multiplega mieloma ali naravnih celicah ubijalkah spodbudi imunski sistem, da napade in uniči celice multiplega mieloma.

Zdravilo Empliciti uporabljamo za zdravljenje multiplega mieloma (rak kostnega mozga) pri odraslih. Zdravilo Empliciti boste prejeli skupaj z lenalidomidom in deksametazonom ali skupaj s pomalidomidom in deksametazonom. Multipl mielom je rak vrste belih krvnih celic, imenovanih plazmatke. Te celice se nenadzorovano delijo in kopičijo v kostnem mozgu. Posledično pride do poškodbe kosti in ledvic.

Zdravilo Empliciti uporabljamo pri bolnikih, ki se na nekatera druga zdravljenja niso odzvali ali pa se je rak po zdravljenju z njimi ponovil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Empliciti

Zdravila Empliciti ne smete prejeti:

- če ste alergični na elotuzumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Infuzijska reakcija

V primeru pojava katere koli infuzijske reakcije, ki so navedene na začetku poglavja 4, o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Ti neželeni učinki se večinoma pojavijo med ali po infundiranju prvega odmerka zdravila. Med in po infundiranju zdravila vas bodo nadzirali glede pojava znakov teh neželenih učinkov.

Ovisno od resnosti infuzijskih reakcij boste morda potrebovali dodatno zdravljenje za preprečitev zapletov ali ublažitev simptomov, infundiranje zdravila Empliciti pa bo morda treba prekiniti. Ko simptomi izzvenijo ali se izboljšajo, se infundiranje zdravila lahko nadaljuje z manjšo hitrostjo. Če se simptomi ne ponovijo, se hitrost infundiranja lahko postopoma povečuje. V primeru pojava hude infuzijske reakcije se zdravnik lahko odloči, da zdravljenja z zdravilom Empliciti ne bo nadaljeval.

Pred vsakim infundiranjem zdravila Empliciti boste prejeli zdravila za zmanjšanje infuzijske reakcije (glejte poglavje 3 “Kako uporabljati zdravilo Empliciti, Zdravila, ki jih boste prejeli pred vsakim infundiranjem”).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Empliciti morate prebrati tudi opozorila in previdnostne ukrepe v navodilih za uporabo vseh zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji z zdravilom Empliciti. Pri uporabi lenalidomida morate biti še posebej pozorni na test nosečnosti in potrebne ukrepe za preprečevanje nosečnosti (glejte “Nosečnost in dojenje” v tem poglavju).

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila Empliciti ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Empliciti

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravilom Empliciti

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom preden prejmete to zdravilo.

Med nosečnostjo zdravila Empliciti ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika. Učinki zdravila Empliciti pri nosečnicah ali njegovi možni škodljivi vplivi na nerojenega otroka niso znani.

- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Empliciti uporabljati učinkovito obliko kontracepcije, če obstaja kakršna koli možnost zanositve.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Empliciti zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Pri uporabi zdravila Empliciti v kombinaciji z lenalidomidom ali s pomalidomidom morate upoštevati navodila za preprečevanje nosečnosti pri uporabi lenalidomida oziroma pomalidomida (glejte navodila za uporabo lenalidomida oziroma pomalidomida). **Za lenalidomid in pomalidomid se pričakuje, da bosta škodovala nerojenemu otroku.**

Ni znano, če se elotuzumab izloča v materino mleko, ali če obstaja kakršno koli tveganje za dojenega otroka. Elotuzumab se uporablja v kombinaciji z lenalidomidom ali s pomalidomidom, zato je zaradi uporabe lenalidomida ali pomalidomida treba prenehati z dojenjem.

Moški, ki se zdravijo z zdravilom Empliciti

Med zdravljenjem in še 180 dni po koncu zdravljenja z zdravilom Empliciti morate uporabljati kondom za zagotovilo, da partnerica ne zanosi.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost vpliva zdravila Empliciti na sposobnost upravljanja vozil in strojev je majhna. V primeru pojava infuzijske reakcije (zvišana telesna temperatura, mrzlica, visok krvni tlak, glejte poglavje 4

“Možni neželeni učinki”), ne smete voziti vozil, kolesariti ali upravljati s stroji, dokler reakcija ne izzveni.

Zdravilo Empliciti vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako uporabljati zdravilo Empliciti

Odmerek zdravila Empliciti

Količina zdravila Empliciti, ki jo boste prejeli, se izračuna na osnovi telesne mase.

Način uporabe zdravila Empliciti

Zdravilo Empliciti boste prejeli pod nadzorom zdravstvenega delavca z ustreznimi izkušnjami. Zdravilo boste prejeli v obliki kapljične infuzije v veno (intravensko), ki bo trajala več ur.

Zdravljenje z zdravilom Empliciti poteka v ciklih, ki so dolgi 28 dni (4 tedne), v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje multiplega mieloma.

Pri uporabi v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom se zdravilo Empliciti uporablja:

- Pri 1. in 2. ciklu enkrat na teden na 1., 8., 15. in 22. dan.
- Pri 3. in kasnejših ciklih enkrat na vsaka 2 tedna na 1. in 15. dan.

Pri uporabi v kombinaciji s pomalidomidom in z deksametazonom se zdravilo Empliciti uporablja:

- Pri 1. in 2. ciklu enkrat na teden na 1., 8., 15. in 22. dan.
- Pri 3. in kasnejših ciklih enkrat na vsake 4 tedne na 1. dan.

Zdravnik bo zdravljenje z zdravilom Empliciti nadaljeval vse dokler se bo bolezen izboljševala ali bila stabilna, neželeni učinki pa bodo sprejemljivi.

Zdravila, ki jih boste prejeli pred vsakim infundiranjem

Pred vsakim infundiranjem zdravila Empliciti morate prejeti naslednja zdravila, da se zmanjša tveganje za pojav infuzijskih reakcij:

- zdravilo za zmanjševanje alergijske reakcije (antihistaminik)
- zdravilo za zmanjševanje vnetja (deksametazon)
- zdravilo za zmanjševanje bolečine in zvišane telesne temperature (paracetamol)

Če niste prejeli odmerka zdravila Empliciti

Zdravilo Empliciti se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje multiplega mieloma. V primeru, da se zdravljenje s katerim koli zdravilom odloži, prekine ali ukine, bo o nadaljnjem poteku zdravljenja odločil zdravnik.

Če ste prejeli prevelik odmerek zdravila Empliciti

Zdravilo Empliciti vam bo dal zdravstveni delavec, zato je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek. V primeru prevelikega odmerka boste pod zdravniškim nadzorom zaradi neželenih učinkov.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Empliciti

Če zdravljenje z zdravilom Empliciti prekinete, bodo učinki zdravila izzveneli. Zdravljenja ne prekinjajte, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pojasnil vsa tveganja in koristi zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih, izvedenih z elotuzumabom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Infuzijske reakcije

Uporaba zdravila Empliciti je bila povezana z infuzijskimi reakcijami (glejte poglavje 2 “Opozorila in previdnostni ukrepi”). **Če se med infundiranjem zdravila počutite slabo, o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.** V nadaljevanju so navedeni značilni simptomi, povezani z infuzijskimi reakcijami:

- zvišana telesna temperatura
- mrzlica
- visok krvni tlak

Pojavijo pa se lahko tudi drugi simptomi. Zdravnik lahko za ublažitev teh simptomov zmanjša hitrost infundiranja zdravila Empliciti ali pa infundiranje zdravila prekine.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- vnetje žrela
- pljučnica
- zmanjšanje telesne mase
- zmanjšanje števila belih krvnih celic
- kašelj
- prehlad
- glavobol
- driska
- občutek utrujenosti ali oslabelosti

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v prsnem košu
- krvni strdki v venah (tromboza)
- boleč kožni izpuščaj s pojavom mehurčkov (herpes zoster, pasovec)
- nočno znojenje
- spremembe razpoloženja
- zmanjšana občutljivost, še posebej v koži
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- bolečina v ustnem delu žrela/vnetje žrela

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenadna, življenje ogrožajoča alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)

Če se pojavi kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, **o tem nemudoma obvestite zdravnika.** Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Empliciti

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji je treba rekonstituirano raztopino iz viala takoj prenesti v infuzijsko vrečko.

Po redčenju je treba infundiranje dokončati v 24 urah po pripravi. Zdravilo je treba uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, se raztopino za infundiranje lahko shrani v hladilniku (od 2 °C do 8 °C) za do 24 ur.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Empliciti

- Učinkovina je elotuzumab.
Ena viala vsebuje 300 mg ali 400 mg elotuzumaba.
Po rekonstituciji en ml koncentrata vsebuje 25 mg elotuzumaba.
- Druge sestavine (pomožne snovi) zdravila so saharoza, natrijev citrat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Empliciti vsebuje natrij”), citronska kislina monohidrat in polisorbit 80.

Izgled zdravila Empliciti in vsebina pakiranja

Empliciti prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) je bel do sivobel prašek v obliki celega ali razdrobljenega skupka v stekleni viali.

Zdravilo Empliciti je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in aplikacija zdravila Empliciti

Izračun odmerka

Izračunajte odmerek (mg) in določite število potrebnih vial za odmerek (10 mg/kg ali 20 mg/kg) na osnovi telesne mase bolnika. Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot eno vialo zdravila Empliciti.

- Celotni odmerek elotuzumaba v mg je enako telesna masa bolnika v kg pomnoženo z odmerkom elotuzumaba (10 ali 20 mg/kg).

Rekonstitucija vial

Aseptično rekonstituirajte vsako vialo z zdravilom Empliciti s pomočjo injekcijske brizge ustrezne velikosti in injekcijske igle debeline 18G ali tanjše kot je prikazano v tabeli 1. Med dodajanjem vode za injekcije se lahko pojavi blag povratni pritisk, kar je normalno.

Tabela 1: Navodila za rekonstitucijo

Jakost	Količina vode za injekcije, potrebna za rekonstitucijo	Končni volumen rekonstituiranega zdravila Empliciti v viali	Koncentracija po rekonstituciji
300 mg viala	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg viala	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Vialo držite pokonci in z vrtenjem viala vrtinčite raztopino, da se liofiliziran skupek raztopi. Nato vialo nekajkrat obrnite, da se raztopi tudi ves prašek, ki bi lahko bil prisoten na vrhu viala ali zamašku. Izogibajte se močnemu tresenju, NE STRESAJTE. Liofiliziran prašek se mora raztopiti prej kot v 10 minutah.

Ko se vsa trdna snov popolnoma raztopi, pustite rekonstituirano raztopino stati od 5 do 10 minut. Rekonstituirana raztopina je brezbarvna do rahlo rumena in bistra do zelo opalescentna. Zdravilo Empliciti pred aplikacijo preglejte glede morebitne prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Če opazite kakršne koli trdne delce ali spremembo barve, raztopino zavržite.

Priprava raztopine za infundiranje

Po rekonstituciji morate raztopino razredčiti z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje, da se končna koncentracija raztopine za infundiranje giblje v razponu med 1 mg/ml in 6 mg/ml. Volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje morate prilagoditi tako, da pri katerem koli apliciranem odmerku zdravila Empliciti ne presega 5 ml/kg telesne mase bolnika.

Izračunajte potreben volumen (ml) sredstva za redčenje (bodisi 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje) za pripravo raztopine za infundiranje bolniku.

Potreben volumen glede na izračunani odmerek izvlecite iz vsake vial, do največ 16 ml iz 400 mg vial in 12 ml iz 300 mg vial. Vsaka viala vsebuje rahel pribitek za zagotovitev zadostnega volumna, ki se ga lahko izvleče.

Izvlečen volumen iz vseh vial, potreben glede na izračun pri posameznem bolniku, prenesite v eno samo infuzijsko vrečko iz polivinilklorida ali poliolefina, ki vsebuje izračunan volumen sredstva za redčenje. Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Zdravilo Empliciti je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo, ki ostane v viali, zavrzite.

Aplikacija

Celotno količino zdravila Empliciti morate infundirati s pomočjo infuzijskega seta in sterilnega nepirogenega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm) ter avtomatske infuzijske črpalke.

Empliciti raztopina za infundiranje je kompatibilna:

- z vsebniki iz PVC-ja in poliolefina
- z infuzijskimi seti iz PVC-ja
- z linijskimi filtri iz polietersulfona in najlona z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 10 mg/kg

Infundiranje zdravila Empliciti v odmerku 10 mg/kg je treba začeti s hitrostjo infundiranja 0,5 ml/min. Če bolnik to hitrost dobro prenaša, lahko hitrost infundiranja postopoma povečujete, kot je prikazano v tabeli 2. Največja hitrost infundiranja ne sme preseči 5 ml/min.

Tabela 2: Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 10 mg/kg

1. cikel, 1. odmerek		1. cikel, 2. odmerek		1. cikel, 3. in 4. odmerek in vsi kasnejši cikli
Časovni interval	Hitrost	Časovni interval	Hitrost	Hitrost
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*	-	-	

* Nadaljujte s to hitrostjo do konca infundiranja.

Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 20 mg/kg

Infundiranje zdravila Empliciti v odmerku 20 mg/kg je treba začeti s hitrostjo infundiranja 3 ml/min. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, se hitrost infundiranja lahko postopoma povečuje, kot je prikazano v tabeli 3. Največja hitrost infundiranja ne sme preseči 5 ml/min. Pri bolnikih, pri katerih je hitrost infundiranja pri uporabi odmerka 10 mg/kg dosegla hitrost 5 ml/min, je pri prvem infundiranju zdravila v odmerku 20 mg/kg treba hitrost infundiranja zmanjšati na 3 ml/min.

Tabela 3: Hitrost infundiranja zdravila Empliciti v odmerku 20 mg/kg

1. odmerek		2. odmerek in vsi kasnejši odmerki
Časovni interval	Hitrost	Hitrost
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Nadaljujte s to hitrostjo do konca infundiranja.

Empliciti raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V tem primeru čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo. Rekonstituirane ali razredčene raztopine ne zamrzujte. Raztopina za infundiranje je od celotnih 24 ur lahko največ 8 ur pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C in sobni svetlobi. Teh 8 ur vključuje tudi samo obdobje aplikacije zdravila.

Odstranjevanje

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.