

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Empliciti 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Empliciti 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Empliciti 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Üks pulbriviaal sisaldab 300 mg elotuzumabi*.

Empliciti 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Üks pulbriviaal sisaldab 400 mg elotuzumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 25 mg elotuzumabi.

* Elotuzumabi toodetakse NS0 rakkudest rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Pulber on valge kuni valkjast paakunud pulbrina või murenenult.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Empliciti on näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, kes on saanud eelnevalt ravi vähemalt ühe ravimiga (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Empliciti on näidustatud kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, kes on saanud eelnevalt ravi vähemalt kahe ravimiga, sealhulgas lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitoriga, ning viimase ravi ajal on tekkinud haiguse progresseerumine (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi elotuzumabiga peab alustama ja juhtima hulgimüeloomi ravi kogemusega arst.

Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR-id) profülaktikaks

45...90 minutit enne Empliciti infusiooni tuleb premedikatsiooniks manustada alljärgnevad ravimid (vt lõik 4.4):

- intravenoosselt 8 mg deksametasooni;
- H1-blokaator: difenhüdramiin (suu kaudu või intravenoosselt 25...50 mg) või võrdväärset H1-blokaatorit;
- H2-blokaator: ranitidiini (50 mg intravenoosselt või 150 mg suu kaudu) või võrdväärset H2-blokaatorit;
- paratsetamool (suu kaudu 650...1000 mg).

IRR-ide ravi

Kui Empliciti manustamise ajal tekib ≥ 2 . astme IRR, tuleb infusioon katkestada. Reaktsiooni lahenemisel kuni ≤ 1 . astmeni võib Empliciti manustamist jätkata kiirusega 0,5 ml/min ja seda võib

järk-järgult suurendada 0,5 ml/min kaupa iga 30 minuti tagant taluvuse alusel kuni infusioonikiiruse, mille puhul IRR tekkis. Kui IRR ei kordu, siis võib järk-järgulise kiiruse suurendamisega jätkata (vt tabelid 3 ja 4).

Patsientidel, kellel tekib IRR, tuleb 2 tunni jooksul pärast Empliciti infusiooni lõppu iga 30 minuti järel hinnata eluliselt tähtsaid näitajaid. Kui IRR tekib uuesti, siis tuleb Empliciti infusioon lõpetada ja sellel päeval mitte uuesti alustada (vt lõik 4.4). Väga raskete IRR-ide (≥ 3 . astme) puhul tuleb ravi Emplicitiga alaliselt lõpetada ja patsiendid võivad vajada intensiivravi.

Lenalidomiidi ja deksametasooni annustamine

Iga ravikuuri kestus on 28 päeva, annustamisskeem vt tabel 1.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Empliciti soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu (kk) kohta, manustatuna intravenoosselt igal nädalal, esimese kahe ravikuuri jooksul 1., 8., 15. ja 22. päeval ning seejärel iga 2 nädala tagant 1. ja 15. päeval.

Lenalidomiidi soovitatav annus on 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste ravikuuride 1. kuni 21. päeval ja vähemalt 2 tundi pärast Empliciti infusiooni lõppu, kui seda manustatakse samal päeval.

Deksametasooni manustamine

- Empliciti manustamise päevadel tuleb manustada deksametasooni 28 mg suu kaudu üks kord ööpäevas 3...24 tundi enne Empliciti manustamist ning 8 mg intravenoosselt 45 ja 90 minutit enne Empliciti manustamist korduvate 28-päevaste ravikuuride 1., 8., 15. ja 22. päeval.
- Neil päevadel, kui Emplicitit ei manustata, kuid on plaanikohane deksametasooni võtmise aeg (3. ravikuuri ning kõikide järgnevate ravikuuride 8. ja 22. päeval), tuleb võtta suu kaudu 40 mg deksametasooni.

Tabel 1. Empliciti, lenalidomiidi ja deksametasooni koosmanustamise soovitatav annustamisskeem

Ravikuur	1. ja 2. 28-päevane ravikuur				3. ja järgnevad 28-päevased ravikuurid			
Ravikuuri päev	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikatsioon	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg kk kohta), intravenoosselt	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomiid (25 mg), suukaudselt	1. kuni 21. päev				1. kuni 21. päev			
Deksametasoon (mg), suukaudselt	28	28	28	28	28	40	28	40
Ravikuuri päev	1	8	15	22	1	8	15	22

Lenalidomiidi ja deksametasooni kohta lisateabe saamiseks palun tutvuge vastavate ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Annustamine manustamisel koos pomalidomiidi ja deksametasooniga

Iga ravikuuri kestus on 28 päeva, annustamisskeem vt tabel 2.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Empliciti soovitatav annus on 10 mg/kg kk kohta, manustatuna intravenoosselt igal nädalal, iga ravikuuri 1., 8., 15. ja 22. päeval esimese kahe ravikuuri jooksul ning seejärel 20 mg/kg kk kohta, manustatuna iga ravikuuri 1. päeval.

Pomalidomiidi soovitatav annus on 4 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste ravikuuride 1. kuni 21. päeval ning vähemalt 2 tundi pärast Empliciti infusiooni, kui neid manustatakse samal päeval.

Deksametasooni manustamine ≤ 75-aastastele ja > 75-aastastele täiskasvanutele

- Empliciti manustamise päeval manustatakse ≤ 75-aastastele patsientidele deksametasooni 28 mg suukaudselt 3...24 tundi enne Emplicitit pluss 8 mg intravenoosselt 45...90 minutit enne Emplicitit ning > 75-aastastele patsientidele manustatakse deksametasooni 8 mg suukaudselt 3...24 tundi enne Emplicitit pluss 8 mg intravenoosselt 45...90 minutit enne Emplicitit.
- Päeval, mil Emplicitit ei manustata, kuid on kavandatud deksametasooni annuse manustamine (3. ravikuuri ja kõigi järgnevate ravikuuride 8., 15. ja 22. päeval), manustada ≤ 75-aastastele patsientidele 40 mg suukaudselt ja > 75-aastastele patsientidele 20 mg suukaudselt.

Tabel 2. Empliciti soovitatav annustamisskeem kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga

Ravikuur	28-päevased ravikuurid 1 ja 2				28-päevased ravikuurid 3+			
Ravikuuri päev	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikatsioon	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg kk kohta), intravenoosselt	10	10	10	10	20			
Pomalidomiid (4 mg), suukaudselt	Päevad 1...21				Päevad 1...21			
Deksametasoon (mg), intravenoosselt	8	8	8	8	8			
Deksametasoon (mg), suukaudselt ≤ 75 aastastele	28	28	28	28	28	40	40	40
Deksametasoon (mg), suukaudselt > 75-aastastele	8	8	8	8	8	20	20	20
Ravikuuri päev	1	8	15	22	1	8	15	22

Lisateabe saamiseks pomalidomiidi ja deksametasooni kohta lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Vt manustamisviisi juhendit infusioonikiiruse kohta allpool.

Annuse edasilükkamine, katkestamine või lõpetamine

Kui ravikuuri ühe ravimi annuse manustamine on edasi lükatud, katkestatud või lõpetatud, võib teiste ravimite manustamist jätkata plaanipäraselt. Kui suukaudse või intravenoosse deksametasooni manustamine on edasi lükatud või lõpetatud, siis Empliciti manustamise üle tuleb otsustada kliiniliselt (nt ülitundlikkuse risk) (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Eakad

Eakatel ≥ 65-aastastel patsientidel ei ole Empliciti annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Andmed Empliciti ohutuse ja efektiivsuse kohta ≥ 85-aastastel patsientidel on ebapiisavad. Deksametasooni annust kombinatsioonis pomalidomiidiga kohandatakse vastavalt vanusele. Vt „Deksametasooni manustamine ≤ 75-aastastele ja > 75-aastastele täiskasvanutele“ eespool.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens (CrCl) = 60...89 ml/min), mõõduka (CrCl = 30...59 ml/min), raske neerukahjustuse (CrCl < 30 ml/min) või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral ei ole Empliciti annust vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin (BIL) $\leq$ normi ülemise piiriga (ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $>$ ULN või BIL $<$ 1...1,5 $\times$ ULN ja mis tahes ASAT) ei ole vaja Empliciti annust kohandada. Mõõduka (BIL $>$ 1,5...3 $\times$ ULN ja mis tahes ASAT) või raske (BIL $>$ 3 $\times$ ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientidel ei ole Emplicitit kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub Empliciti asjakohane kasutus lastel hulgimüeloomi näidustusel.

Manustamisviis

Empliciti on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Empliciti 10 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud vedeliku manustamist tuleb alustada infusioonikiirusega 0,5 ml/minutis. Kui infusiooni talutakse hästi, siis võib infusioonikiirust järk-järgult suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 3. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 5 ml/minutis.

Tabel 3. Empliciti 10 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

1. ravikuur, 1. annus		1. ravikuur, 2. annus		1. ravikuur, 3. ja 4. annus ja kõik järgnevad ravikuurid
Ajaintervall	Kiirus	Ajaintervall	Kiirus	Kiirus
0...30 min	0,5 ml/min	0...30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30...60 min	1 ml/min	$\geq$ 30 min	4 ml/min*	
$\geq$ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Jätkake selle kiirusega kuni infusiooni lõpuni.

Empliciti 20 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahuse manustamist tuleb alustada infusioonikiirusega 3 ml/minutis. Kui infusiooni talutakse hästi, siis võib infusioonikiirust järk-järgult suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 4. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 5 ml/minutis.

Patsientidel, kelle infusioonikiirust on suurendatud kiiruseni 5 ml/minutis 10 mg/kg kk kohta annuse manustamisel, tuleb 20 mg/kg kk kohta esimese infusiooni puhul infusioonikiirust vähendada kiiruseni 3 ml/minutis.

Tabel 4. Empliciti 20 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

1. annus		2. annus ja kõik järgnevad annused
Ajaintervall	Kiirus	Kiirus
0...30 min	3 ml/min	5 ml/min*
$\geq$ 30 min	4 ml/min*	

* Jätkake selle kiirusega kuni infusiooni lõpuni.

Empliciti valmistamise ja lahjendamise juhiseid manustamiskõlblikuks tegemiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Enne ravi alustamist tuleb tutvuda Emplicitiga koosmanustatavate lenalidomiidi, pomalidomiidi ja deksametasooni ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

IRR-id

Elotuzumabi saanud patsientidel on registreeritud IRR-ide teket (vt lõik 4.8).

Enne Empliciti infusiooni alustamist tuleb manustada premedikatsioonina deksametasooni, H1 blokaatorit, H2-blokaatorit ja paratsetamooli (vt lõik 4.2 „Premedikatsioon“). IRR-ide esinemissagedus oli palju suurem neil patsientidel, kes ei saanud premedikatsiooni.

≥ 2. raskusastmega IRR-i sümptomite korral tuleb Empliciti infusioon peatada ning kasutada sobivaid meditsiinilisi ja toetavaid meetmeid. 2 tunni jooksul pärast Empliciti infusiooni lõppu tuleb iga 30 minuti järel hinnata eluliselt tähtsaid näitajaid. Reaktsiooni taandumisel (sümptomid ≤ 1. raskusastme) võib Empliciti manustamisega uuesti alustada algkiirusega 0,5 ml/minutis. Kui sümptomeid enam ei teki, siis võib infusiooni kiirust iga 30 minuti järel järk-järgult suurendada kuni maksimumini 5 ml/ minutis (vt lõik 4.2 „Manustamisviis“).

Väga rasked IRR-id võivad vajada ravi lõpetamist Emplicitiga ja intensiivravi. Kergete või mõõdukate IRR-idega patsientidele võib Emplicitit manustada vähendatud infusiooni kiirusega ja tähelepaneliku jälgimise all (vt lõik 4.2 „Manustamisviis“).

Emplicitiga koosmanustatavate ravimite kasutamistingimused

Emplicitit kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega. Seetõttu kehtivad vastavate ravimite kasutustingimused ka kombinatsioonravi korral. Enne ravi alustamist tuleb tutvuda Emplicitiga koosmanustatavate kõikide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Infektsioonid

Hulgimüeloomi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel oli Emplicitit saanud patsientide seas kõikide infektsioonide, sealhulgas pneumoonia esinemissagedus suurem (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja infektsioone ravida tavapärase raviga.

Sekundaarsed esmased halvaloomulised kasvaja (second primary malignancies, SPM-id)

Hulgimüeloomiga patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus, kus Empliciti kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga võrreldi lenalidomiid- ja deksametasoonraviga (CA204004), oli SPM ide ning eriti soliidtuumorite ja mittemelanoomse nahavähi esinemissagedus Emplicitit saanud patsientide rühmas suurem (vt lõik 4.8). SPM-id on teadaolevalt seotud lenalidomiidiga, mille kasutamine pikenes ravimikombinatsioonis Empliciti koos lenalidomiidi ja deksametasooniga vs. lenalidomiid ja deksametasoon. Hematoloogiliste kasvaja esinemissagedus oli mõlemas ravirühmas sarnane. Patsiente tuleb SPM-ide osas jälgida.

Abiained

Ravim sisaldab 3,92 mg naatriumi 300 mg viaalis või 5,23 mg naatriumi 400 mg viaalis, mis on võrdne vastavalt 0,2% või 0,3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Empliciti kui inimese monoklonaalne antikeha tõenäoliselt ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide või teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide poolt. Nende ensüümide inhibeerimine või indutseerimine teiste koosmanustatavate ravimite poolt ei mõjuta eeldatavasti Empliciti farmakokineetikat.

Emplicitit võib olla leitav müeloomihaigete seerumis valgu elektroforeesi (*serum protein electrophoresis*, SPEP) ja seerumi immunofiksatsiooni analüüsides ning see võib segada vastues õiget

klassifitseerimist. Elotuzumabi olemasolu patsiendi seerumis võib põhjustada SPEP-il varase gamma regiooni väikese tõusu, mis on IgG κ seerumi immunofiksatsioonil. Selline häirimine võib mõjutada IgG kapa müeloomivalguga patsientidel täieliku ravivastuse ja võimalik, et ka täieliku ravivastuse järgse haiguse retsidiivi kindlakstegemist. Juhul kui immunofiksatsioonil leitakse lisatõuse (piike), tuleks välistada biklonaalse gammopaatia võimalus.

Enne ravi alustamist tuleb tutvuda Emplicitiga koosmanustatavate lenalidomiidi, pomalidomiidi ja deksametasooni ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Emplicitit ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab elotuzumabi kasutamist. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 120 päeva jooksul pärast ravi.

Meespatsiendid peavad kasutama efektiivseid kontratseptsiooni meetodeid ravi ajal ja 180 päeva jooksul pärast ravi lõppemist juhul kui nende partner on rase või fertiilses eas ning ei kasuta efektiivseid kontratseptsiooni meetodeid.

Rasedus

Elotuzumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Elotuzumabi kasutatakse kombinatsioonis lenalidomiidiga, mis on raseduse ajal vastunäidustatud. Sobiva loomumudeli puudumise tõttu puuduvad andmed reproduktsoonitoksilisuse kohta loomadel. Emplicitit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab elotuzumabi kasutamist.

Enne ravi alustamist tuleb tutvuda Emplicitiga koosmanustatavate kõikide ravimi omaduste kokkuvõtetega. Kui Emplicitit kasutatakse koos lenalidomiidi või pomalidomiidiga, siis sellel on teadaolevalt teratogeenne toime, sealhulgas eluohtlikud sünnidefektid, mistõttu on vajalik järgida nõudeid raseduse vältimiseks, sealhulgas teha rasedusteste ja kasutada rasestumisvastaseid meetodeid. Lenalidomiidi ja pomalidomiidi leidub ravimit saavate patsientide veres ja spermas. Tutvuge lisateabe saamiseks ravimi omaduste kokkuvõttega raseduse vältimise nõuete osas, sest ravim jõuab spermasse ja kantakse sperma kaudu edasi. Emplicitit koos lenalidomiidi või pomalidomiidiga saavad patsiendid peavad järgima vastavalt lenalidomiidi või pomalidomiidi rasedusest hoidumise programmi nõudeid.

Imetamine

Eeldatavalt ei eritu elotuzumab rinnapiima. Elotuzumabi manustatakse koos lenalidomiidi või pomalidomiidiga ja rinnaga toitmine tuleb lenalidomiidi või pomalidomiidi kasutamise tõttu lõpetada.

Fertiilsus

Uuringuid, mille abil hinnata elotuzumabi toimet fertiilsusele, ei ole läbi viidud. Seega ei ole teada elotuzumabi toime mehe ja naise fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Registreeritud kõrvaltoimete alusel eeldatakse, et Empliciti ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. IRR-idega patsientidel ei soovitata juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui sümptomid on kadunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Elotuzumabi ohutusandmeid on hinnatud kokku 682-l hulgimüeloomiga patsiendil, kes said elotuzumabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooni (451 patsienti), bortesomiibi ja deksametasooni (103 patsienti) või pomalidomiidi ja deksametasooniga (128 patsienti). Andmed saadi kaheksa kliinilise uuringu kombineeritud andmete analüüsil. Enamik kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. aste).

Kõige tõsisem kõrvaltoime, mis võib elotuzumabi kasutamise ajal esineda, on pneumoonia.

Elotuzumabi saanud patsientidel olid kõige sagedamini (esinemine > 10% patsientidest) täheldatud kõrvaltoimed IRR-id, kõhulahtisus, *herpes zoster*, naosofarügiit, köha, pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, lümfopeenia ja kaalulangus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kaheksas kliinilises uuringus 682-l elotuzumabi saanud hulgimüeloomiga patsiendil registreeritud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 5.

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (pole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrvaltoimed Emplicitiga ravitud hulgimüeloomiga patsientidel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus	3. ja 4. astme sagedus
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Kopsupõletik ^a	Väga sage	Sage
	<i>Herpes zoster</i> ^b	Sage	Aeg-ajalt
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage	Sage
	Nasofarügiit	Väga sage	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Lümfopeenia ^c	Väga sage	Sage
	Leukopeenia	Sage	Sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Anafülaktiline reaktsioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkus	Sage	Aeg-ajalt
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Meeleolu muutused	Sage	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Väga sage	Aeg-ajalt
	Hüpesteesia	Sage	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Süvaveenitromboos	Sage	Sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Köha ^d	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kurguneelu valu	Sage	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus	Väga sage	Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Öine higistamine	Sage	Teadmata
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Rindkere valu	Sage	Sage
	Kurnatus	Väga sage	Sage
	Pürektsia	Väga sage	Sage
<i>Uuringud</i>	Kehakaalu langus	Väga sage	Aeg-ajalt
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Sage	Aeg-ajalt

^a Mõiste kopsupõletik alla kuuluvad kopsupõletik, atüüpiline kopsupõletik, bronhopneumoonia, lobaarpneumoonia, bakteriaalne kopsupõletik, mükootiline pneumoonia, viiruspneumoonia ja pneumokokk-pneumoonia.

^b Mõiste *Herpes zoster* alla kuuluvad vöötohatis, huuleherpes ja herpesviirusnakkused.

^c Mõiste lümfopeenia alla kuuluvad lümfopeenia ja lümfotsüütide vähenenud arv.

^d Mõiste köha alla kuuluvad köha, rögaeritusega köha ja ülemiste hingamisteede köha sündroom.

Ravimi ekspositsiooni suhtes kohandatud kõrvaltoimete esinemissageduse määrad (kõik raskusastmed ning 3. ja 4. raskusaste) uuringus CA204004, mis oli kliiniline uuring hulgimüeloomiga patsientidel, milles Empliciti kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga (N = 318) võrreldi lenalidomiidi ja deksametasooniga (N = 317), on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Uuringus CA204004 täheldatud ekspositsiooni suhtes kohandatud kõrvaltoimed
Emplicitit saanud patsientidel võrreldes lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud
patsientidega [sisaldab kõikide ravitud patsientide korduvaid juhtumeid]

	Empliciti + lenalidomiid ja deksametasoon N = 318				Lenalidomiid ja deksametasoon N = 317			
	Kõik raskusastmed		3./4. raskusaste		Kõik raskusastmed		3./4. raskusaste	
Kõrvaltoime	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus / 100 patsiendi-aastat)	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus / 100 patsiendi-aastat)	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus / 100 patsiendi-aastat)	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus / 100 patsiendi-aastat)
Kõhulahtisus	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pürekсия	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Kurnatus	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Kõha ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofarüingit	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Ülemiste hingamisteede infektsioon	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lümfopeenia ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Peavalu	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Kopsupõletik ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopeenia	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
<i>Herpes zoster</i> ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Kurguneelu valu	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Kehakaalu langus	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Õine higistamine	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Rindkere valu	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Süvavee-nitromboos	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hüpesteesia	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Meeleolu muutused	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Ülitundlikkus	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Mõiste kõha alla kuuluvad kõha, rögaeritusega kõha ja ülemiste hingamisteede kõha sündroom.

^b Mõiste lümfopeenia alla kuuluvad lümfopeenia ja lümfotsüütide madal arv.

^c Mõiste kopsupõletik alla kuuluvad kopsupõletik, atüüpiline kopsupõletik, bronhopneumoonia, lobaarpneumoonia, bakteriaalne kopsupõletik, mükootiline pneumoonia, viiruspneumoonia ja pneumokokk-pneumoonia.

^d Mõiste *Herpes Zoster* alla kuuluvad vöötohatis, huuleherpes ja herpesviirusnakkused.

Ravimi ekspositsiooni suhtes kohandatud kõrvaltoimete esinemissageduse määrad (kõik raskusastmed ning 3./4. raskusaste) uuringus CA204125, mis oli kliiniline uuring hulгимüeloomiga patsientidel, milles Empliciti kombinatsioonravi pomalidomiidi ja deksametasooniga (N = 60) võrreldi pomalidomiidi ja deksametasooniga (N = 55), on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Uuringus CA204125 täheldatud ekspositsiooni suhtes kohandatud kõrvaltoimed
Emplicitit saanud patsientidel võrreldes pomalidomiidi ja deksametasooniga ravitud
patsientidega [sisaldab kõikide ravitud patsientide korduvaid juhtumeid]

	Empliciti + Pomalidomiid ja deksametasoon N = 60				Pomalidomiid ja deksametasoon N = 55			
	Kõik raskusastmed		3./4. raskusaste		Kõik raskusastmed		3./4. raskusaste	
Kõrvaltoime	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus 100 patsiendi-aasta kohta)	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus 100 patsiendi-aasta kohta)	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus 100 patsiendi-aasta kohta)	Juhtude arv	Sagedus (esinemis-sagedus 100 patsiendi-aasta kohta)
Köha ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofarüngiit	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Ülemiste hingamisteede infektsioon	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopeenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lümfopeenia ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumoonia ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
<i>Herpes zoster</i> ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Infusiooniga seotud reaktsioon	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Rindkere valu	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Öine higistamine	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hüpesteesia	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Meeleolu muutused	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Mõiste köha alla kuuluvad köha, rögaeritusega köha ja ülemiste hingamisteede köha sündroom.

^b Mõiste lümfopeenia alla kuuluvad lümfopeenia ja lümfotsüütide madal arv.

^c Mõiste pneumoonia alla kuuluvad kopsupõletik, atüüpiline kopsupõletik, bronhopneumoonia, lobaarpneumoonia, bakteriaalne kopsupõletik, mükootiline pneumoonia, viiruspneumoonia ja pneumokokk-pneumoonia.

^d Mõiste *herpes zoster* alla kuuluvad vöötohatis, huuleherpes, herpesviirusnakkus ja silma *herpes zoster*.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

IRR-id

Hulgimüeloomiaga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes teatati IRR-idest umbes 10%-l premedikatsiooni saanud patsientidest, kes said ravi Emplicitiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (N = 318), ning 3%-l premedikatsiooni saanud patsientidest, kes said ravi Emplicitiga kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (N = 60) (vt lõik 4.4). Kergete ja mõõdukate IRR-ide esinemissagedus oli >50% patsientidel, kes ei saanud premedikatsiooni. Kõik teatatud IRR-id olid ≤ 3. raskusastmega. 3. raskusastme IRR-e esines 1%-l patsientidest. Uuringus CA204004 olid kõige sagedamini esinenud IRR-i sümptomid palavik, külmavärinad ja hüpertensioon. Viis protsenti (5%) patsientidest vajas IRR-i tõttu Empliciti manustamise katkestamist, kusjuures mediaanne aeg manustamise katkestamiseni oli 25 minutit, ja 1% patsientidest lõpetas IRR-i tõttu ravi. IRR-i kogenud patsientidest esines 70%-l (23/33) reaktsioon esimese annuse manustamisel. Uuringus CA204125 tekkisid kõik kirjeldatud IRR-id esimese ravikuuri ajal ja nende raskusaste oli ≤ 2.

Infektsioonid

Infektsioonide, sealhulgas pneumoonia esinemissagedus oli suurem Empliciti rühmas võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.4). Hulgimüeloomiga patsientide kliinilises uuringus (CA204004) registreeriti infektsioone 81,4%-l patsientidest, kes said Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (N = 318), ning 74,4%-l lenalidomiidi ja deksametasooni rühmas (N = 317). 3. kuni 4. astme infektsioone märgiti 28%-l ja 24,3%-l patsientidest, kes said vastavalt Emplicitit koos lenalidomiidi ja deksametasooniga ning lenalidomiidi ja deksametasooni. Fataalseid infektsioone esines harva ja neid registreeriti 2,5%-l patsientidest, kes said Emplicitit koos lenalidomiidi ja deksametasooniga, ning 2,2%-l patsientidest, kes said lenalidomiidi ja deksametasooni. Pneumoonia esinemissagedus oli suurem Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga saavas rühmas võrreldes lenalidomiidi ja deksametasooni saava rühmaga – vastavalt 15,1% vs. 11,7%, sealhulgas surmaga lõppenud pneumoonia esinemissagedus oli vastavalt 0,6% vs. 0%.

Hulgimüeloomiga patsientide kliinilises uuringus (CA204125) teatati infektsioonidest 65%-l patsientidest, kes said Emplicitit kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (N = 60), ning 65,5%-l pomalidomiidi ja deksametasooni rühmas (N = 55). 3. kuni 4. raskusastme infektsioone täheldati 13,3%-l Emplicitit kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga saanud ning 21,8%-l pomalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidest. Surmaga lõppenud infektsioonidest (st 5. raskusastme infektsioonidest) teatati 5%-l Emplicitit kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga saanud ning 3,6%-l pomalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidest.

SPM-id

SPM-ide esinemissagedus oli suurem Empliciti rühmas võrreldes kontrollrühmaga (vt lõik 4.4). Hulgimüeloomiga patsiente hõlmanud kliinilises uuringus (CA204004) esines invasiivset SPM-i Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga saavas rühmas 6,9%-l patsientidest (N = 318) ning lenalidomiidi ja deksametasooni saavas rühmas 4,1%-l (N = 317) patsientidest. SPM-id on teadaolevalt seotud lenalidomiidiga, mille kasutamine pikenes kombinatsioonis Empliciti koos lenalidomiidi ja deksametasooniga vs. lenalidomiid ja deksametasoon. Hematoloogiliste kasvajat esinemissagedus oli mõlemas ravirühmas sarnane (1,6%). Soliidtuumorite esinemist registreeriti 2,5%-l ja 1,9%-l patsientidest, kes said vastavalt Emplicitit koos lenalidomiidi ja deksametasooniga ning lenalidomiidi ja deksametasooni. Mittemelanoomset nahavähki registreeriti 3,1%-l ja 1,6%-l patsientidest, kes said vastavalt Emplicitit koos lenalidomiidi ja deksametasooniga ning lenalidomiidi ja deksametasooni.

Uuringus CA204125 Emplicitit kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga saanud patsientidel (N = 60) sekundaarseid esmaseid pahaloolumulisi kasvajaid ei kirjeldatud ning pomalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientide rühmas (N = 55) täheldati 1 juhtu (1,8%).

Süvaveenitromboos

Hulgimüeloomiga patsiente hõlmanud kliinilises uuringus (CA204004) esines süvaveenitromboosi 7,2%-l patsientidest Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga saavas rühmas (N = 318) ning 3,8%-l lenalidomiidi ja deksametasooni saavas rühmas (N = 317) patsientidest. Aspriiriiniga ravitud patsientide hulgas esines süvaveenitromboosi 4,1%-l patsientidest, kes said Emplicitit kombineerituna lenalidomiidi ja deksametasooniga (E-Ld) ning 1,4%-l patsientidest, kes said raviks lenalidomiidi ja deksametasooni (Ld). Süvaveenitromboosi esinemissagedus oli sarnane mõlemas ravirühmas kui neile manustati profülaktiliselt madalmolekulaarset hepariini (2,2% mõlemas ravirühmas). Patsientidel, kellele manustati K vitamiini antagonistid olid esinemissagedused vastavalt 0% E-Ld ravirühmas ning 6,7% Ld ravirühmas.

Immunogeensus

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, võib tekkida immunogeensus ka Empliciti suhtes. Kokku 390 patsiendist, kes osalesid neljas kliinilises uuringus ja said ravi Emplicitiga, ning kellel hinnati ravimivastaste antikehade teket, esinesid 72 patsiendil (18,5%) elektrokemiluminesentsuuringul (*electrochemiluminescent*, ECL) raviga seotud ravimivastased antikehad. Uuringus CA204004 esines neutraliseerivaid antikehi 19-l patsiendil 299-st. Enamikul patsientidest ilmnis immunogeensus ravi varases staadiumis, see oli mööduva iseloomuga ja lahenes 2...4 kuuga. Populatsiooni farmakokineetika ja ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi alusel puudus selge

põhjuslik seos ravimivastase antikeha tekke ja muutunud farmakokineetilise, efektiivsuse või toksilisuse profiili vahel.

Uuringus CA204125 Emplicitiga ravitud 53 patsiendi seas, kellel hinnati ravimivastaste antikehade teket, tuvastati 19 patsiendil (36%) ECL uuringul raviga seotud ravimivastased antikehad ning ühel patsiendil olid leid püsivalt positiivne. Nendel 19 patsiendil tekkisid ravimivastased antikehad esimese 2 kuu jooksul pärast Emplicitiga ravi alustamist. 18 patsiendil (95%) 19-st kadusid ravimivastased antikehad 2...3 kuuga. Neutraliseerivad antikehad tuvastati 2-1 patsiendil 53-st.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatati ühest patsiendist, kellele manustati annus 23,3 mg/kg kehakaalu kohta elotuzumabi kombineerituna lenalidomiidi ja deksametasooniga. Patsiendil ei olnud sümptomeid, ta ei vajanud üleannustamise tõttu mingit ravi ja ta oli võimeline jätkama ravi elotuzumabiga.

Üleannustamise juhul tuleb patsiente jälgida ükskõik milliste kõrvaltoimete nähtude või sümptomite esinemise suhtes ja alustada vastava sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ja antikeha-ravimi konjugaadid, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid. ATC kood: L01FX08.

Toimemehhanism

Elotuzumab on immunostimuleeriv humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis spetsiifiliselt sihib SLAMF7 (*signaling lymphocyte activation molecule family member 7*, signalseeriv, lümfotsüüte aktiveeriva molekuliperekonna 7. liige) valku. SLAMF7 on sõltumatult tsütogeneetilisest häirest tugevalt ekspresseeritud hulgemüeloomi rakkudes. SLAMF7 on samuti ekspresseeritud naturaalses tapjarakkudes (*natural killer cells*, NK-rakud), normaalses plasmarakkudes ja teistes immuunrakkudes, sealhulgas mõned T-rakkude alarühmad, monotsüüdid, B rakud, makrofaagid ja pDC rakud (*plasmacytoid dendritic cells*), kuid mida ei ole leitud normaalses soliidkudedes ega hematopoeetilistes tüvirakkudes.

Elotuzumab aktiveerib otseselt läbi SLAMF7 raja ning Fc retseptorite kaudu naturaalseid tapjarakke suurendades *in vitro* müeloomivastast aktiivsust. Elotuzumab sihib samuti müeloomirakkudes olevat SLAMF7-t ja läbi koostoime spetsiifilistel immuunrakkudel paiknevate Fc-retseptoritega soodustab müeloomirakkude hävitamist läbi NK-rakkude vahendatud antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) ja makrofaagide vahendatud antikehast sõltuva rakulise fagotsütoosi (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP). Mittekliinilistes mudelites on elotuzumab näidanud sünergistlikku toimet, kui seda kombineerida lenalidomiidi, pomalidomiidi või bortesomiibiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Empliciti kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (CA204004)

Randomiseeritud avatud uuringus CA204004 hinnati Empliciti efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (E-Ld) hulgemüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi ühe kuni kolme raviskeemiga. Kõigi patsientide puhul oli dokumenteeritud kõige viimase ravi foonil tekkinud haiguse progresseerumine. Lenalidomiidi suhtes refraktaarsed patsiendid jäeti uuringust välja. 6% patsientidest oli varem saanud ravi lenalidomiidiga. Patsiendid pidid taastuma

minimaalselt 12 nädalat autoloogsete tüvirakkude transplanteerimise järgselt ja 16 nädalat allogeensete tüvirakkude transplanteerimise järgselt. Südame amüloidoosiga või plasmarakkude leukeemiaga patsiendid arvati uuringust välja.

Sobivad patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 rühmadesse saamaks Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või lenalidomiidi ja deksametasooni (Ld). Ravi tehti 4-nädalaste ravikuuridena kuni haiguse progresseerumiseni või mitteaktsepteeritava toksilisuse tekkeni. 10 mg/kg kk kohta elotuzumabi manustati intravenoosselt esimese kahe ravikuuri jooksul igal nädalal ja pärast seda iga 2 nädala järel. Enne Empliciti infusiooni manustati jaotatud annustena deksametasooni: suu kaudu 28 mg ja intravenoosselt 8 mg. Kontrollrühmas ja nädalatel, mil Empliciti ei manustatud, manustati ühekordse suukaudse annusena 40 mg deksametasooni nädalas. 25 mg lenalidomiidi manustati suu kaudu üks kord ööpäevas iga ravikuuri esimese 3 nädala jooksul. Tuumori ravivastust hinnati iga 4 nädala järel.

Ravirühma randomiseeriti kokku 646 patsienti: 321 randomiseeriti rühma, kes sai Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga, ning ja 325 patsienti randomiseeriti lenalidomiidi ja deksametasooni saavasse rühma.

Demograafilised ja algandmed olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus. Vanuse mediaan oli 66 aastat (vahemik 37...91), 57% olid vanemad kui 65 aastat, 60% olid mehed, 84% olid valged, asiaate oli 10%, tumedanahalisi oli 4%. 43%-l patsientidest oli ISS (*International Staging System*) I, 32%-l II ja 21%-l III staadium. Suure tsütogeneetilise riski kategooriasse del17p ja t(4;14) kuulus vastavalt 32% ja 9% patsientidest. Eelnevate ravide mediaanne arv oli 2. Kolmkümmend viis protsenti (35%) patsientidest olid ravi suhtes refraktaarsed (progresseerumine viimase ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimase ravi lõppu) ja 65%-l esines retsidiiv (progresseerumine rohkem kui 60 päeva pärast viimast ravi). Eelnevad ravid hõlmasid tüvirakkude transplantatsiooni (55%), bortesomiibi (70%), melfalaani (65%), talidomiidi (48%) ja lenalidomiidi (6%).

Uuringu esmaste tulemusnäitajate – progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) hinnatuna riskimäära alusel ja üldise ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) – üle otsustas pimendatud sõltumatu hindamiskomitee (IRC). Efektiivsuse tulemused on näidatud tabelis 8 ja joonisel 1. Ravikuuride mediaanarv oli Empliciti rühmas 19 ja võrdlusravimi rühmas 14.

Teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) koos eelnevalt kindlaksmääratud OS-i lõppanalüüsiga pärast vähemalt 427 surmajuhtu.

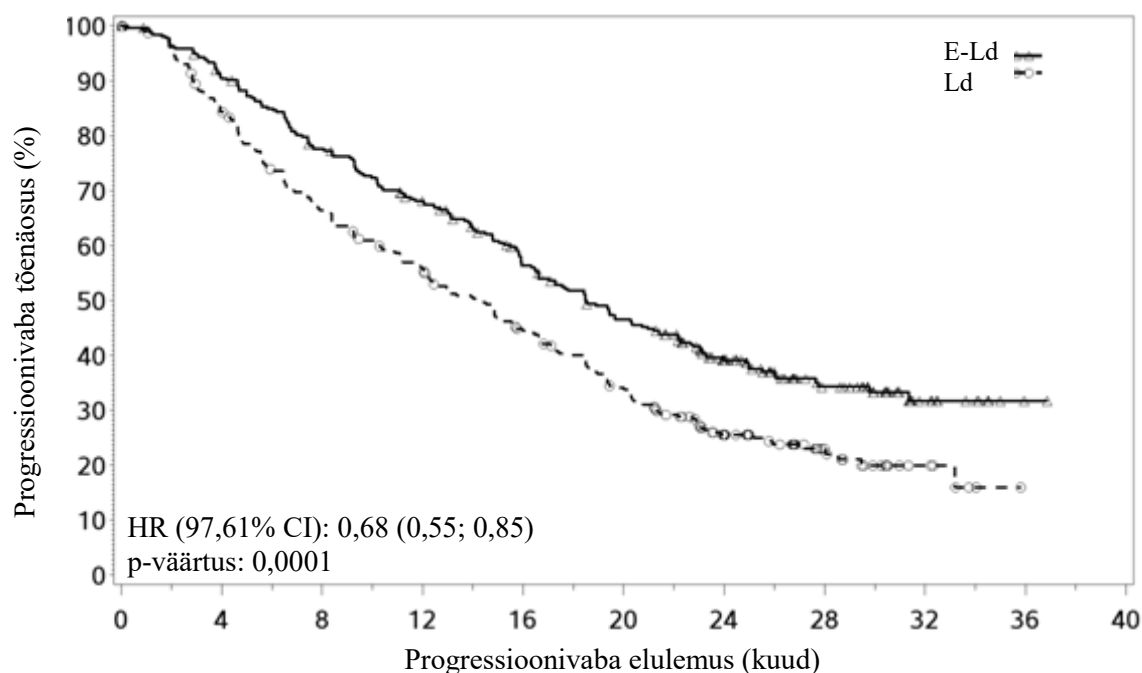
Tabel 8. Uuringu CA204004 efektiivsuse tulemused

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Riskitiheduste suhe [97,61% CI]	0,68 [0,55, 0,85]	
Stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus ^a	0,0001	
1-aasta PFS-i määr (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2-aasta PFS-i määr (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3-aasta PFS-i määr ^b (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
PFS-i mediaan kuudes [95% CI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]

		E-Ld N = 321	Ld N = 325
Ravivastus			
Ravivastuse määr (ORR) ^c n (%)	[95% CI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
p-väärtus ^d		0,0002	
Täielik ravivastus (CR + sCR) ^e n (%)		14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) n (%)		91 (28,3)	67 (20,6)
Osaline ravivastus (RR/PR) n (%)		147 (45,8)	122 (37,5)
Kombineeritud ravivastus (CR + sCR + VGPR) n (%)		105 (32,7)	91 (28,0)
Üldine elulemus^g			
Riskitiheduste suhe [95,4% CI]		0,82 [0,68, 1,00]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus		0,0408 ^h	
OS-i mediaan kuudes [95% CI]		48,3 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]
^a	p-väärtuse aluseks on logaritmiline astaktest, mis on stratifitseeritud B2 mikroglobuliinide (<3.5 mg /l <i>versus</i> ≥ 3.5 mg/l), varasemate ravikuuride arvu (1 <i>versus</i> 2 või 3) ja eelneva immunomoduleeriva raviga (ei ole ravi varem saanud <i>versus</i> ainult ravi talodomiidiga <i>versus</i> muu ravi).		
^b	Eelnevalt kindlaksmääratud analüüs 3 aasta PFS määra jaoks teostati minimaalse 33 kuu jälgimisaja jooksul.		
^c	Euroopa Vere ja Luuüdi transplantatsioonirühma (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> , EBMT) kriteeriumid.		
^d	p-väärtuse aluseks on Cochran Mantel Haenszeli hii ruutude test, mis on stratifitseeritud B2 mikroglobuliinide (<3.5 mg /l <i>versus</i> ≥ 3.5 mg/l), varasemate ravikuuride arvu (1 <i>versus</i> 2 või 3) ja eelneva immunomoduleeriva raviga (ei ole ravi varem saanud <i>versus</i> ainult ravi talidomiidiga <i>versus</i> muu ravi).		
^e	Täielik ravivastus (<i>complete response</i> , CR) + range täielik ravivastus (<i>stringent complete response</i> , sCR).		
^f	Empliciti rühma täielikku ravivastust võidakse alahinnata, kuna elotuzumabi monoklonaalne antikeha seondub immuunofikseerimise analüüsi ja seerumi valgu elektroforeesi analüüsiga.		
^g	OS i (<i>overall survival</i> , üldine elulemus) eelnevalt kindlaksmääratud lõppanalüüs teostati pärast vähemalt 427 surmajuhu esinemist minimaalselt 70,6 kuulise jälgimisaja jooksul.		
^h	OS i lõppanalüüs oli protokollis määratud piirides statistiliselt oluline (p ≤ 0,046).		

CI: usaldusvahemik

Joonis 1. Uuringu CA204004 progressioonivaba elulemus



Riskirühma kuuluvate uuringus osalejate arv

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

Progressioonivaba elulemuse paranemise näidud olid samad kõikides alarühmades olenemata vanusest (< 65 versus ≥ 65), riski staatusest, tsütogeneetiliste kategooriate del17p või t(4;14) olemasolust või puudumisest, ISS-i staadiumist, eelnevate raviskeemide arvust, eelnevast immunomoduleerivast ravist, eelnevast ravist bortesomiibiga, retsidiveerunud või refraktaarse haiguse staatusest või neerufunktsioonist nagu on näidatud tabelis 9.

Tabel 9. Uuringu CA204004 alarühmade efektiivsuse tulemused

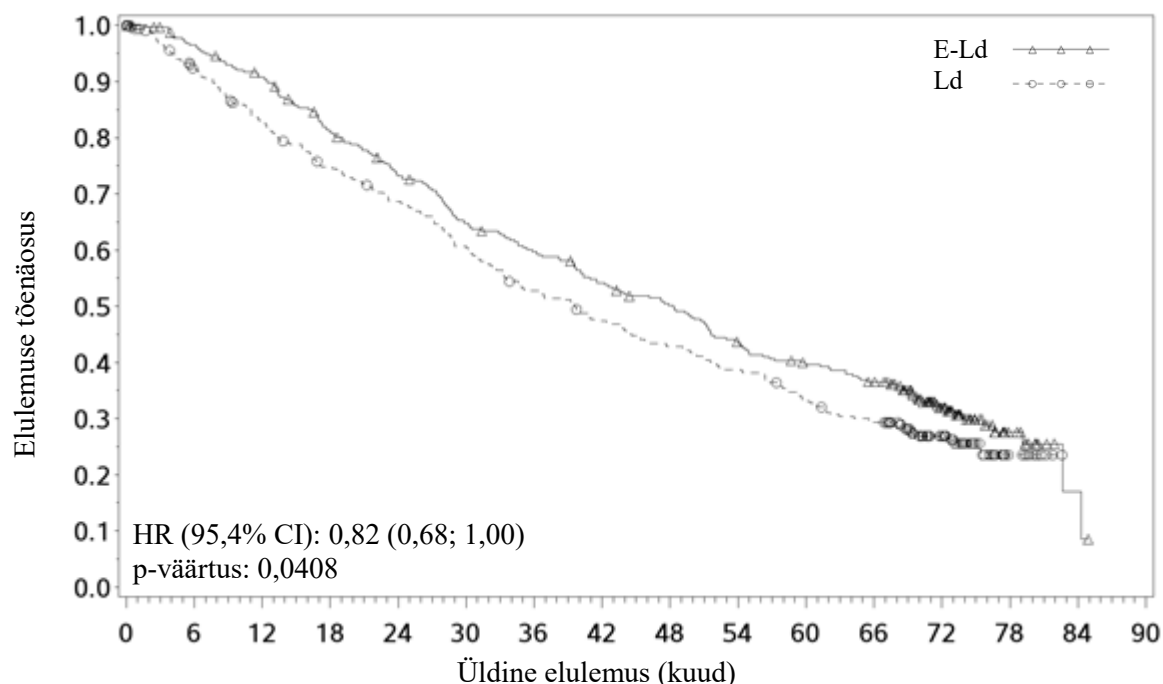
Alarühma kirjeldus	E-Ld n= 321 PFS-i mediaan kuudes [95% CI]	Ld n= 325 PFS-i mediaan kuudes [95% CI]	Riskimäär [95% CI]
Vanus			
<65 aastat	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥65 aastat	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Riskifaktorid			
Kõrge risk	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Standardrisk	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Tsütogeneetiline kategooria			
del17p olemasolu	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
del17p puudumine	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
t(4- 14) olemasolu	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
t(4- 14) puudumine	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
ISS staadium			
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]

Alarühma kirjeldus	E-Ld n= 321 PFS-i mediaan kuudes [95% CI]	Ld n= 325 PFS-i mediaan kuudes [95% CI]	Riskimäär [95% CI]
Eelnev ravi			
Eelnevaid ravikuure=1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Eelnevaid ravikuure=2 või 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Eelnev ravi talidomiidiga	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Eelnev immunomoduleeriv ravi puudub	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Eelnev ravi bortesomiibiga	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Eelnev ravi bortesomiibiga puudus	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Ravivastus			
Retsidiiv	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refraktoorne	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Neerufunktsioon			
Algväärtus CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Algväärtus CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

1-, 2-, 3-, 4- ja 5-aastase üldise elulemuse määr rühmas, kes sai Emplicitit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga, oli vastavalt 91%, 73%, 60%, 50% ja 40% võrreldes 83%, 69%, 53%, 43% ja 33%-ga lenalidomiidi ja deksametasooni saavas rühmas (vt joonis 2).

OS-i eelnevalt kindlaksmääratud lõppanalüüs viidi läbi pärast 212 surmajuhtu E-Ld ravirühmas ning 225 surmajuhtu Ld ravirühmas. Minimaalne järelkontroll oli 70,6 kuud. E-Ld ravirühma patsientidel täheldati võrreldes Ld ravirühma patsientidega statistiliselt olulist OS-i paremust. OS-i mediaan E-Ld ravirühmas oli 48,30 kuud võrreldes 39,62 kuuga Ld ravirühmas. E-Ld ravirühma patsientidel oli surmarisk 18% madalam võrreldes Ld ravirühmaga (HR = 0,82; 95,4% CI: 0,68; 1,00; p-väärtus = 0,0408). Vt tabel 8 ja joonis 2.

Joonis 2. Uuringu CA204004 üldine elulemus



Riskirühma kuuluvate uuringus osalejate arv

E-Ld	321	303	283	250	224	197	181	163	149	129	115	105	57	15	2
Ld	325	287	255	228	208	184	159	142	128	116	98	86	47	9	

Empliciti kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (CA204125)

Randomiseeritud avatud uuringus CA204125 hinnati Empliciti efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (E-Pd) refraktaarse või retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt kahte eelnevat raviskeemi, sealhulgas lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitorit (PI), ning kellel oli viimase ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimast ravi tekkinud haiguse progresseerumine. Patsiendid olid refraktaarsed, kui haiguse progresseerumine oli tekkinud lenalidomiidi ja PI-ga ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast seda või viimase ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimast ravi, või retsidiveerunud ja refraktaarsed, kui nad olid saavutanud vähemalt osalise ravivastuse eelneva lenalidomiidi ja PI raviga, kuid haigus oli progresseerunud 6 kuu jooksul, ning progresseeruv haigus oli tekkinud viimase ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimase ravi lõppu. E-Pd kliinilistest uuringutest jäeti välja 2. või suurema raskusastme perifeerse neuropaatiaga patsiendid.

Kokku 117 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 saada ravi: 60 patsienti elotuzumabi kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (E-Pd) ning 57 pomalidomiidi ja deksametasooni (Pd). Ravi manustati 4-nädalaste ravikuuridena (28-päevane ravikuur) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Elotuzumabi manustati annuses 10 mg/kg kk kohta intravenoosselt kord nädalas esimese 2 ravikuuri vältel ning seejärel annuses 20 mg/kg kk kohta iga 4 nädala järel.

Deksametasooni manustati iga ravikuuri 1., 8., 15. ja 22. päeval. Empliciti infusiooni nädalatel manustati deksametasooni enne Emplicitit jagatud annustena: ≤ 75-aastastele patsientidele 28 mg suukaudne ja 8 mg intravenoosne annus ning > 75-aastastele 8 mg suukaudne ja 8 mg intravenoosne annus. Nädalatel, mil Empliciti infusiooni ei manustatud, ning kontrollrühmas manustati deksametasooni ≤ 75-aastastele patsientidele 40 mg suukaudne annus ja > 75-aastastele 20 mg suukaudne annus. Tuumori ravivastust hinnati iga 4 nädala järel.

Demograafilised ja algandmed olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik 36...81); 62% patsientidest olid vanemad kui 65 aastat; 57% olid mehed; valge rassi esindajad moodustasid 77% uuringu populatsioonist, asiaadid 21% ja mustanahalised 1%. 50%-l patsientidest oli ISS (*International Staging System*) I, 38%-l II ja 12%-l III staadium. FISH abil kindlaks tehtud kromosomaalseid kõrvalekaldeid del(17p), t(4;14) ja t(14;16) esines vastavalt 5%-l,

11%-l ja 7%-l patsientidest. Üheteistkümmel patsiendil (9,4%) oli kõrge riskiga müeloom. Eelnevate ravide mediaanne arv oli 3. Kaheksakümmend seitse protsenti (87%) patsientidest olid refraktaarsed lenalidomiidi, 80% PI ja 70% nii lenalidomiidi kui PI suhtes. Eelnevad ravid hõlmasid tüvirakkude siirdamist (55%), bortesomiibi (100%), lenalidomiidi (99%), tsüklofosfamiidi (66%), melfalaani (63%), karfilsomiibi (21%), iksasomiibi (6%) ja daratumumaabi (3%).

Ravikuuride arvu mediaan oli 9 E-Pd rühmas ja 5 Pd rühmas.

Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud PFS rahvusvahelise müeloomi tööühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) modifitseeritud kriteeriumide alusel. PFS-i mediaan ITT analüüsi põhjal oli 10,25 kuud (95% CI: 5,59; mittehinnatav (NE)) E-Pd rühmas ja 4,67 kuud (95% CI: 2,83; 7,16) Pd rühmas. PFS-i ja ORR-i hindas ka IRC.

PFS-i tulemused vastavalt uurija ja IRC hinnangule on kokku võetud tabelis 10 (minimaalne järelkontroll 9,1 kuud). Uurija hinnatud PFS-i Kaplan-Meieri kõver on toodud joonisel 3.

Tabel 10. Progressioonivaba elulemus ja üldine ravivastus uuringus CA204125

	Uurija hinnang		IRC hinnang ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus ^a	0,0078		0,0043	
PFS-i mediaan kuudes [95% CI]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Ravivastus				
Üldine ravivastus (ORR) ^b n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-väärtus ^c	0,0029		0,0002	
Täielik ravivastus (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Osaline ravivastus (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombineeritud ravivastused (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis stratifitseeriti uuringuga liitumise aegse haiguse staadiumi (ISS I-II vs. III) ja eelnevate raviliinide arvu (2-3 vs. ≥ 4) järgi randomiseerimise ajal.

^b rahvusvahelise müeloomi tööühma (IMWG) modifitseeritud kriteeriumid.

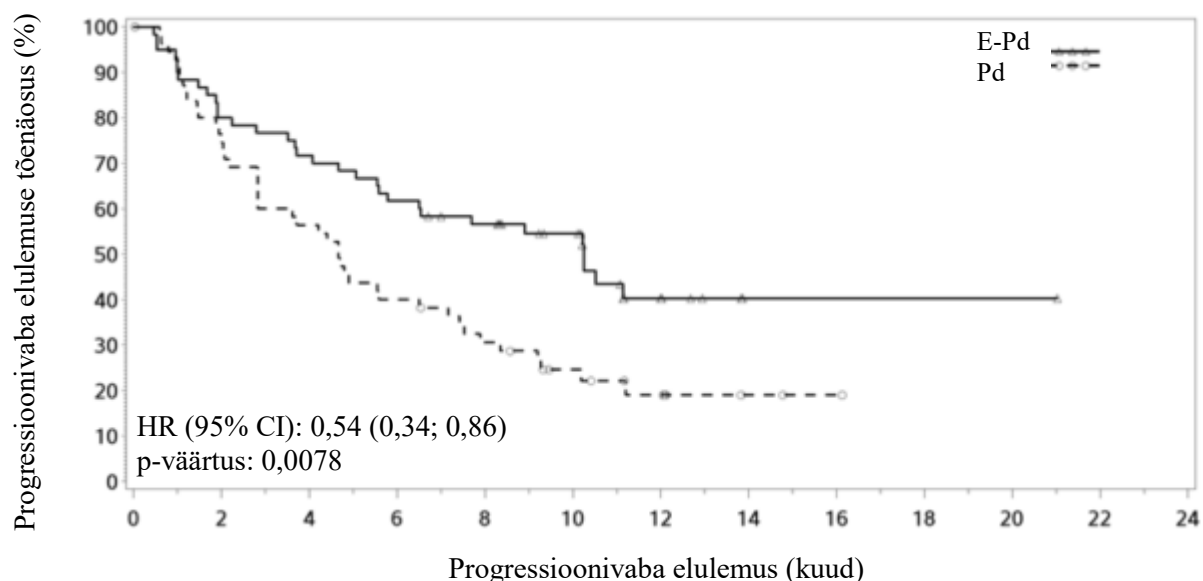
^c p-väärtus põhineb Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testil, mis stratifitseeriti uuringuga liitumise aegse haiguse staadiumi (ISS I-II vs. III) ja eelnevate raviliinide arvu (2-3 vs. ≥ 4) järgi randomiseerimise ajal.

^d Täielik ravivastus (CR) + range täielik ravivastus (sCR).

^e Empliciti rühma täieliku ravivastuse määrad võivad olla alahinnatud, kuna elotuzumabi monoklonaalne antikeha mõjutab immuunofikseerimise analüüsi ja seerumi valgu elektroforeesi analüüsi.

^f IRC hinnang anti *post-hoc*. NE: mittehinnatav

Joonis 3. Uuringu CA204125 uurija hinnatud progressioonivaba elulemus



Riskirühma kuuluvate uuringus osalejate arv

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

Uurija PFS ITT hinnang anti erinevates alarühmades, sh vanus (< 65 versus ≥ 65), rass, ISS staadium, eelnevad ravid, siirdamine, riskikategooria, ECOG sooritusvõime skoor, kreatiniini kliirens ja tsütogeneetilised kõrvalkaldded. Hoolimata hinnatud alarühmast olid PFS üldiselt kooskõlas ravirühmade ITT populatsioonis täheldatuga. Tulemusi peab aga tõlgendama ettevaatusega, sest toime järjepidevuse hindamist erinevates alarühmades raskendas erinevatesse alarühmadesse kuuluvate patsientide väga piiratud arv.

Uuringu põhiline teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Plaanijärgne lõplik üldise elulemuse analüüs tehti pärast vähemalt 78 surmajuhu esinemist. Minimaalne järelkontrolliperiood oli 45,0 kuud. Lõpliku analüüsi tulemused üldise elulemuse kohta olid statistiliselt olulised. E-Pd ravirühma patsientidel täheldati oluliselt pikemat üldist elulemust kui Pd ravirühma patsientidel (HR = 0,59; 95% CI: 0,37; 0,93; p-väärtus 0,0217), mis tähendab surma riski vähenemist 41%. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11 ja joonisel 4.

Tabel 11. Üldise elulemuse tulemused uuringus CA204125

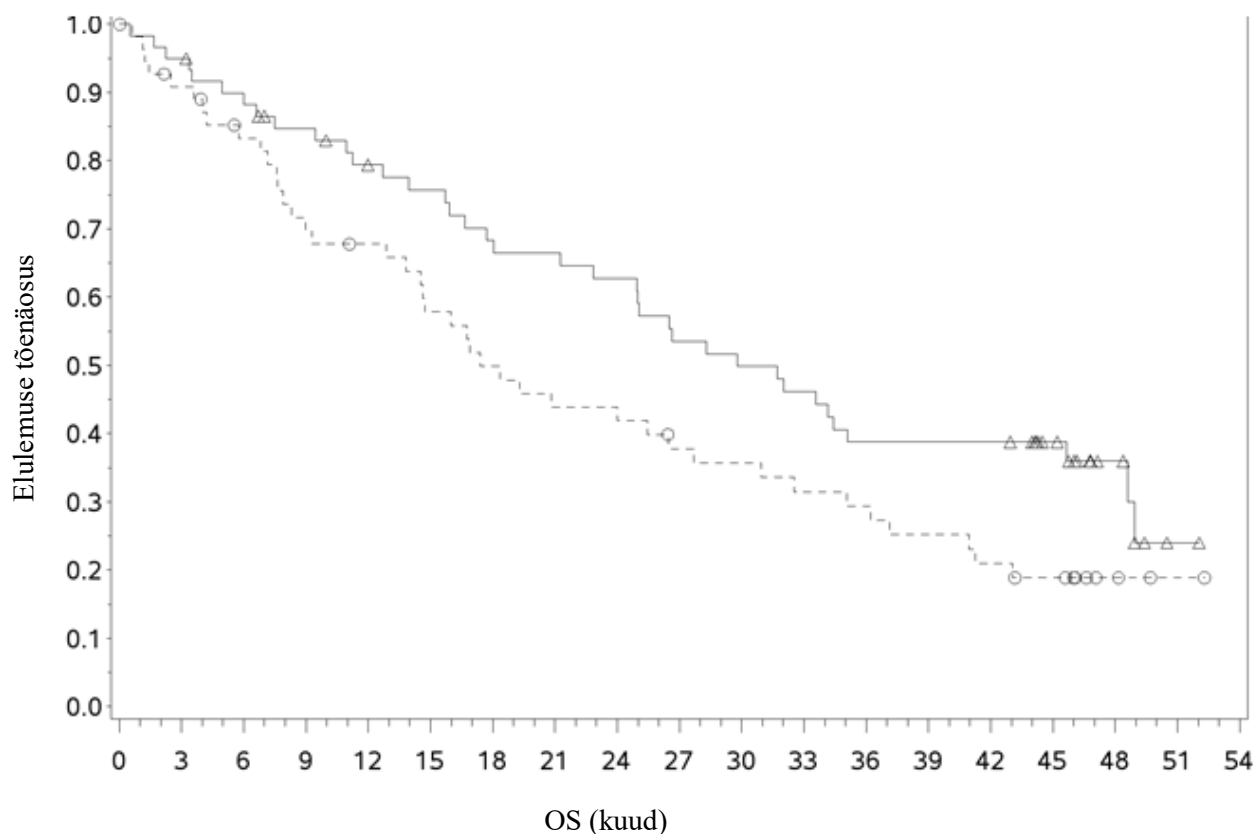
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Üldine elulemus (OS)**		
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,59 [0,37; 0,93]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus*	0,0217***	
OS-i mediaan kuudes [95% CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis stratifitseeriti uuringuga liitumise aegse haiguse staadiumi (ISS I–II vs. III) ja varasemate ravikuuride arvu (2–3 vs. ≥ 4) järgi randomiseerimise ajal.

** OS-i plaanijärgne lõppanalüüs tehti pärast vähemalt 78 surmajuhu esinemist minimaalselt 45,0-kuulise järelkontrolliperioodi jooksul.

*** OS-i lõpliku analüüsi tulemused ületasid nii eelnevalt määratud statistilise olulisuse nivoo α ($p \leq 0,20$) kui ka rangema olulisusnivoo 0,05.

Joonis 4. Üldine elulemus uuringus CA204125



Riskirühma kuuluvate uuringus osalejate arv

E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0

—△— E-Pd (juhte 37/60), mediaan ja 95% CI: 29,80 (22,87; 45,67)
 - - -○- - - Pd (juhte 41/57), mediaan ja 95% CI: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd vs. Pd – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,59 (0,37; 0,93)
 80% CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-väärtus 0,0217

Kohandatud olulisusnivoo $\alpha = 0,2$.

Sümbolid tähistavad tsenseeritud tulemusi.

Stratifitseeritud uuringuga liitumise aegse haiguse staadiumi (ISS I...II vs. III) ja varasemate ravikuuride arvu (2-3 vs. ≥ 4) järgi randomiseerimise ajal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Emplicitiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgimüeloomi ravis kõikide uuringus osalenud laste alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Elotuzumabi farmakokineetikat uuriti hulgimüeloomiga patsientidel. Elotuzumabi farmakokineetika on mittelineaarne, kliirens väheneb annuse suurenemisel vahemikus 0,5...20 mg/kg kk kohta.

Imendumine

Elotuzumabi manustatakse intravenoosselt ja seetõttu on see kohe ja täielikult biosaadav.

Jaotumine

Elotuzumabi geomeetriline keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis on soovitatava annustamisskeemi kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidi/deksametasooni või

pomalidomiidi/deksametasooniga vastavalt 5,7 l (variatsioonikoefitsient (CV): 23%) ja 5,6 l (CV: 21%).

Biotransformatsioon

Elotuzumabi metabolismiteed ei ole uuritud. IgG monoklonaalse antikehana laguneb elotuzumab kataboolsete radade kaudu eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Elotuzumabi kogukliirensi geomeetiline keskmine tasakaalukontsentratsiooni seisundis annuse 10 mg/kg kk kohta (kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga) korral on 0,194 l/ööpäevas (CV: 62,9%). Elotuzumabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga manustamise lõpetamisel väheneb elotuzumabi kontsentratsioon 3-ndaks kuuks ligikaudu 3%-ni (eritumine ligikaudu 97%) populatsioonis eeldatavast tasakaaluseisundi maksimaalsest seerumikontsentratsioonist.

Eriühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsidele toetudes, kus kasutati 440 patsiendi andmeid, suurenes elotuzumabi kliirens kehakaalu tõusuga toetades kaalul põhinevat annust. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et järgmistel teguritel ei olnud kliiniliselt olulist mõju elotuzumabi kliirensile: vanus, sugu, rass, ravieelne laktaatdehüdrogenaas (LDH), albumiinisaldus, neerukahjustus, kerge maksakahjustus ja lenalidomiidi/deksametasooni või pomalidomiidi/deksametasooni samaaegne manustamine. Elotuzumabi sihtmärgi poolt vahendatud kliirens suurenes M-proteiini suuremate kontsentratsioonide puhul seerumis.

Neerukahjustus

Avatud uuringus (CA204007) hinnati elotuzumabi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni farmakokineetikat erineva raskusastmega neerukahjustusega hulgimüeloomiga patsientidel (raskusaste CrCL-i väärtuste alusel). Neerukahjustuse mõju elotuzumabi farmakineetikale hinnati normaalse neerufunktsiooni (CrCl > 90 ml/min; n = 8), dialüüsi mittevajava raske neerukahjustuse (CrCl < 30 ml/min; n = 9) või lõppstaadiumis dialüüsi vajava neeruhaigusega CrCl < 30 ml/min; n = 9) patsientidel. Elotuzumabi farmakineetikas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi raske neerukahjustusega (koos dialüüsiga või ilma) ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Empliciti on IgG1 monoklonaalne antikeha, mis kasutatakse organismis katabolismi käigus täielikult ära. Seega ei põhjusta maksakahjustus tõenäoliselt kliirensi muutusi. Maksakahjustuse toimet Empliciti kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil kerge maksakahjustusega patsientidel (BIL ≤ ULN ja ASAT > ULN või BIL < 1...1,5 × ULN ja mis tahes väärtusega ASAT: n = 33). Empliciti kliirensi osas ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi kerge maksakahjustusega ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel. Mõõduka (BIL > 1,5...3 × ULN ja mis tahes ASAT) või raske (BIL > 3 × ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientidel ei ole Emplicitit uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Elotuzumab „tunneb ära” ainult inimese SLAMF7 valgu. Kuna elotuzumab “ei tunne ära” loomset SLAMF7 proteiini on *in vivo* ohutusteave uuringutest loomadega ebaoluline. Puuduvad kartsiongeensuse andmed elotuzumabi kohta loomadel, samuti ei ole läbi viidud fertiilsuse ja embrüo-loote toksilisuse uuringuid. Mittekliiniline ohutusteave koosneb peamiselt limiteeritud *in vitro* inimraku/-kudede uuringust, kus ohutusteave ei ole identifitseeritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumtsitraat
Sidrunhappe monohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Valmistamise ja lahjendamise järgselt

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe kanda viaalist infusioonikotti.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda. Infusioonilahust võib 24-tunnise perioodi vältel maksimaalselt 8 tundi säilitada temperatuuril 20 °C...25 °C valgustatud ruumis. Nimetatud 8-tunnine periood peab hõlmama ka ravimi manustamiseks kuluvat aega.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi valmistamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml klaasviaal (tüüp I), suletud halli butüülkorgiga ja pitseeritud alumiiniumist sulguri ning polüpropüleenist eemaldatava kattega, sisaldab kas 300 mg või 400 mg elotuzumabi. 300 mg sisaldava pakendi eemaldatav kate on elevandiluu värvi ja 400 mg pakendil sinist värvi.
Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Annuse arvutamine

Patsiendi kehakaalu alusel arvutatakse annus (mg) ja määratakse annuseks (10 mg/kg või 20 mg/kg) vajaminevate viaalide arv. Kogu vajamineva annuse manustamiseks võib olla vaja rohkem kui üks Empliciti viaal.

- Elotuzumabi koguannus mg-des võrdub patsiendi kehakaaluga kilogrammides, korrutatuna elotuzumabi annusega (10 või 20 mg/kg, vt lõik 4.2).

Viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmine

Muutke Empliciti kontsentradi pulber manustamiskõlblikuks aseptilistes tingimustes, kasutades piisava suurusega süstalt ja nõela mõõduga 18 G või väiksemat, nagu on näidatud tabelis 12. Süstevee manustamisel võib olla tunda kerget tagasisurvet, mis on normaalne.

Tabel 12. Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Tugevus	Süstevee kogus, mis on vajalik valmistamiseks	manustamiskõlblikuks muudetud Empliciti lõplik maht viaalis (sealhulgas maht, millega ravimi tahke osa asendati)	manustamiskõlblikuks muutmise järgne kontsentratsioon
300 mg viaal	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg viaal	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Hoidke viaal püsti ja pöörake lahuse saamiseks viaali, et lahustada lüofiliseeritud tahke pulber. Siis pöörake viaali mõned korrad üles ja alla, et lahustada veel pulbrijääke, mis võivad olla jäänud viaali ottesse või korgi külge. Vältige tugevat loksutamist. ÄRGE RAPUTAGE. Lüofiliseeritud pulber peaks lahustuma vähem kui 10 minutiga.

Pärast seda, kui kõik tahked osakesed on täielikult lahustunud, jätke manustamiskõlblikuks muudetud lahus 5...10 minutiks seisma. Valmis lahus on värvitu kuni kergelt kollakas ja selge kuni tugevalt opalestseeruv. Enne manustamist tuleb Emplicitit visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Nähtavate osakeste esinemisel või muutunud värvuse korral tuleb lahus ära visata.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosilahusega, et saada infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon vahemikus 1 mg/ml...6 mg/ml. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosilahuse mahtu tuleb kohandada nii, et see ei ületaks 5 ml/kg kk kohta Empliciti mis tahes annuse puhul.

Arvutage lahusti (kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosilahuse) maht (ml), mis on vajalik patsiendile infusioonilahuse valmistamiseks.

Tõmmake viaalist välja arvutatud annusele vastav kogus: 400 mg viaalist maksimaalselt 16 ml ja 300 mg viaalist maksimaalselt 12 ml. Iga viaal sisaldab lahust väheselt liiaga, et tagada piisav välja tõmmatav kogus.

Viige kõigist viaalidest välja tõmmatud kogused, mis vastavad antud patsiendi jaoks vajalikule annusele, ühte polüvinüülkloriidist või polüolefiinist infusioonikotti, mis sisaldab arvutatud koguses lahustit. Segamiseks pöörake infusioonikotti käes. Mitte loksutada.

Empliciti on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali järele jäänud lahus tuleb minema visata.

Manustamine

Kogu Empliciti infusioon tuleb manustada infusioonisüsteemiga ja steriilse, mittepürogeense, vähe valku siduva filtriga (pooride suurus 0,2...1,2 µm), kasutades automaatset infusioonipumpa.

Empliciti infusiooni manustamiseks on sobiv:

- PVC ja polüolefiinkonteinerid;
- PVC infusioonisüsteemid;
- polüetersulfoon- ja nailonfiltrid, mille pooride suurus on 0,2...1,2 µm.

Empliciti manustamist tuleb alustada infusiooni kiirusega 0,5 ml/minutis 10 mg/kg kk kohta annuse ja 3 ml/minutis 20 mg/kg kk kohta annuse puhul. Kui infusiooni talutakse hästi, siis võib

infusioonikiirust järk-järgult suurendada, nagu on kirjeldatud tabelites 3 ja 4 (vt lõik 4.2 manustamisviisi). Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 5 ml/minutis.

Empliciti infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda. Infusioonilahust võib 24-tunnise perioodi vältel maksimaalselt 8 tundi säilitada temperatuuril 20 °C...25 °C valgustatud ruumis. Nimetatud 8-tunnine periood peab hõlmama ka ravimi manustamiseks kuluvat aega.

Hävitamine

Ärge säilitage infusioonilahuse kasutamata osa selle korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1088/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. mai 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Ameerika Ühendriigid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootjate nimi ja aadress

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 - ANAGNI (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Empliciti 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
elotuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg elotuzumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 25 mg elotuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat ja polüsorbaat 80 (E433). Lisateabe saamiseks tutvuge pakendi infolehega.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1088/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD PUNKTKIRJAS)

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Empliciti 300 mg kontsentradi pulber
elotuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg elotuzumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 25 mg elotuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat ja polüsorbaat 80 (E433). Lisateabe saamiseks tutvuge pakendi infolehega.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

300 mg kontsentradi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
i.v.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1088/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Empliciti 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
elotuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 400 mg elotuzumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 25 mg elotuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat ja polüsorbaat 80 (E433). Lisateabe saamiseks tutvuge pakendi infolehega.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1088/002

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD PUNKTKIRJAS)

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Empliciti 400 mg kontsentraadi pulber
elotuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 400 mg elotuzumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 25 mg elotuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat ja polüsorbaat 80 (E433). Lisateabe saamiseks tutvuge pakendi infolehega.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

400 mg kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
i.v.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1088/002

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Empliciti 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Empliciti 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

elotuzumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Empliciti ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Empliciti kasutamist
3. Kuidas Emplicitit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Emplicitit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Empliciti ja milleks seda kasutatakse

Empliciti sisaldab toimeainet elotuzumabi, mis on monoklonaalne antikeha, valgu tüüp, mis „tunneb ära” ja seondub spetsiifilise sihtmärkainega kehas. Elotuzumab seondub sihtmärkvalguga SLAMF7. SLAMF7-t leidub suurel hulgal mõningate vähirakkude (hulgimüeloomi rakkude) ja mõningate immuunsüsteemi rakkude (naturaalsete tapjarakkude) pinnal. Kui elotuzumab seondub SLAMF7-ga hulgimüeloomi või tapjarakkudel, stimuleerib see teie immuunsüsteemi ründama ja hävitama hulgimüeloomi rakke.

Emplicitit kasutatakse hulgimüeloomi (luuüdi vähk) raviks täiskasvanutel. Emplicitit manustatakse koos lenalidomiidi ja deksametasooniga või koos pomalidomiidi ja deksametasooniga. Hulgimüeloom on teatud tüüpi valgevererakkude (plasmarakud) kasvaja. Need rakud jagunevad kontrollimatult ja kogunevad luuüdisse. Selle tulemusena kahjustuvad luud ja neerud.

Emplicitit kasutatakse siis, kui teie vähk ei ole teatud ravidele reageerinud või on pärast neid tagasi tulnud.

2. Mida on vaja teada enne Empliciti kasutamist

Emplicitit ei tohi kasutada

- kui olete elotuzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekivad ükskõik millised lõigu 4 ülaosas mainitud infusiooniga seotud reaktsioonid. Need kõrvaltoimed tekivad enamasti esimese annuse infusiooni ajal või pärast. Teid jälgitakse nende nähtude esinemise osas infusiooni ajal ja pärast.

Olenevalt infusiooniga seotud reaktsioonide tõsidusest võib vaja minna lisaravimeid, et takistada tüsistuste teket ja vähendada sümptomeid. Ka võidakse teie Empliciti infusioon katkestada. Kui sümptomid kaovad või leevenevad, siis võib infusiooni jätkata aeglasema kiirusega ja kui sümptomid

ei tule tagasi, siis võib kiirust järk-järgult suurendada. Kui teil esineb raske infusiooniga seotud reaktsioon, siis võib teie arst otsustada ravi Emplicitiga katkestada.

Enne iga Empliciti infusiooni antakse teile ravimeid, mis hoiavad ära infusiooniga seotud reaktsiooni tekke (vt lõik 3 „Kuidas kasutada Emplicitit”, „Ravimid, mida antakse enne infusiooni”).

Enne ravi algust Emplicitiga peate samuti läbi lugema pakendi infolehe hoiatused ja ettevaatusabinõud kõikide ravimite kohta, mida kasutatakse kombinatsioonis Emplicitiga. Kui kasutatakse lenalidomiidi, siis tuleb erilist tähelepanu pöörata raseduse kontrollimisele ja vältimisele (vt lõik „Rasedus ja rinnaga toitmise”).

Lapsed ja noorukid

Emplicitit ei soovitata lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele.

Muud ravimid ja Empliciti

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Naised, kes saavad Emplicitiga ravi

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal ei tohi te Emplicitit kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda spetsiaalselt soovitab. Empliciti toime rasedatele või selle võimalik kahjulik toime sündimata lapsele ei ole teada.

- Kui te olete rasedumisvõimeline naine, peate te ravi ajal Emplicitiga ja 120 päeva jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusat rasedumisvastast vahendit.
- Kui te rasestute ravi ajal Emplicitiga, teavitage palun oma arsti.

Kui Emplicitit kasutatakse kombinatsioonis lenalidomiidi või pomalidomiidiga, peate osalema vastavalt lenalidomiidi või pomalidomiidi raseduse vältimise programmis (vt lenalidomiidi või pomalidomiidi pakendi infoleht). **Lenalidomiid ja pomalidomiid on teadaolevalt sündimata lapsele kahjulikud.**

Pole teada, kas elotuzumab eritub rinnapiimaga või kas esineb ohtu imikule. Elotuzumabi manustatakse koos lenalidomiidi või pomalidomiidiga ja rinnaga toitmise tuleb lenalidomiidi või pomalidomiidi kasutamise tõttu lõpetada.

Mehed, kes saavad Emplicitiga ravi

Empliciti ravi ajal ja 180 päeva jooksul pärast ravi lõppemist peate kasutama kondoomi, et vältida teie partneri rasestumist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Empliciti mõjutab autojuhtimise või masinate käsitsemisvõimet. Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon (palavik, külmavärinad, kõrge vererõhk, vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”), ärge juhtige autot, mootorratast ega käsitsege masinaid enne reaktsiooni lõppemist.

Empliciti sisaldab naatriumi.

Teavitage oma arsti, kui olete enne Empliciti manustamist madala naatriumi- (soola-) sisaldusega dieedil. Ravim sisaldab 3,92 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 300 mg viaalis või 5,23 mg naatriumi 400 mg viaalis. See on võrdne vastavalt 0,2% või 0,3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Emplicitit kasutada

Kui palju Emplicitit manustatakse

Teile manustatav Empliciti kogus arvutatakse teie kehakaalu põhjal.

Kuidas Emplicitit manustatakse

Emplicitit manustatakse kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all. See manustatakse veeni (intravenoosselt) tilgana (infusioonina) mitme tunni vältel.

Emplicitit manustatakse ravikuuridena, mis kestavad 28 päeva (4 nädalat) kombinatsioonis teiste hulgimüeloomi raviks kasutatavate ravimitega.

Kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga manustatakse Emplicitit järgmiselt:

- 1. ja 2. ravikuuri ajal üks kord nädalas 1., 8., 15. ja 22. päeval.
- 3. ravikuuri ajal ja pärast seda iga 2 nädala järel 1. ja 15. päeval.

Kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga manustatakse Emplicitit järgmiselt:

- 1. ja 2. ravikuuri ajal üks kord nädalas 1., 8., 15. ja 22. päeval.
- 3. ravikuuri ajal ja pärast seda iga 4 nädala järel 1. päeval.

Teie arst jätkab ravi Emplicitiga nii kaua kuni haigus paraneb või on stabiilne ja kõrvaltoimed on talutavad.

Ravimid, mida antakse enne iga infusiooni

Te peate saama enne iga Empliciti infusiooni alljärgnevaid ravimeid, mis aitavad vähendada võimalikke infusiooniga seotud reaktsioone:

- allergilist reaktsiooni vähendav ravim (antihistamiinikum);
- põletikuvastane ravim (deksametasoon);
- valu ja palavikku vähendav ravim (paratsetamool).

Kui te unustate Emplicitit kasutada

Emplicitit kasutatakse kombinatsioonis teiste hulgimüeloomivastaste ravimitega. Kui mis tahes ravimi manustamine lükatakse edasi, katkestatakse või lõpetatakse, otsustab teie arst, kuidas ravi jätkata.

Kui teile manustatakse liiga palju Emplicitit

Kuna Emplicitit manustab meditsiinipersonal, siis on ebatõenäoline, et seda antakse liiga palju. Ebatõenäolise üleannustamise korral jälgib arst teid kõrvaltoimete tekke osas.

Kui te lõpetate Empliciti kasutamise

Ravi lõpetamisel Emplicitiga võib ravimi toime lõppeda. Ärge katkestage ravi, kui te ei ole seda oma arstiga arutanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst arutab neid teiega ja selgitab teile raviga kaasnevaid riske ja ravi kasulikkust.

Elotuzumabiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Empliciti kasutamist on seostatud infusiooniga seotud reaktsioonidega (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). **Teavitage oma arsti või õde koheselt kui teil tekib infusiooni ajal ebamugav tunne.** Alljärgnevalt on loetletud tüüpilised infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid:

- palavik;
- külmavärinad;
- kõrge vererõhk.

Võivad esineda ka teised sümptomid. Arst võib nende sümptomite tõttu kaaluda infusioonikiiruse vähendamist või infusiooni katkestamist.

Teised kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Palavik
- Kurguvalu
- Kopsupõletik
- Kehakaalu langus
- Vere valgeliblede väike arv
- Köha
- Külmetushaigus
- Peavalu
- Kõhulahtisus
- Väsimus- või nõrkustunne

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10- st):

- Rindkere valu
- Vereklombid veenides (tromboos)
- Valulik villidega nahalööve (vöötohatis, *herpes zoster*)
- Öine higistamine
- Meeleolu muutused
- Tundlikkuse, eriti nahatundlikkuse vähenemine
- Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- Valu kurgu-neelu piirkonnas/kibe kurk

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil 100-st)

- Äkki tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)

Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekib mõni ülaltoodud kõrvaltoimetest. Ärge püüdke ravida oma sümptomeid teiste ravimitega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Emplicitit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus kohe viaalist infusioonikotti üle kanda.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb infusioon lõpule viia 24 tunni jooksul pärast selle valmistamist. Toode tuleb kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, siis infusioonilahust võib hoida kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C).

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Empliciti sisaldab

- Toimeaine on elotuzumab.
Üks pulbrivial sisaldab kas 300 mg või 400 mg elotuzumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 25 mg elotuzumabi.
- Teised koostisosad (abiained) on sahharoos, naatriumsitraat (vt lõik 2 „Empliciti sisaldab naatriumi”), sidrunhappe monohüdraat ja polüsorbaat 80 (E433).

Kuidas Empliciti välja näeb ja pakendi sisu

Empliciti infusioonilahuse kontsentraadipulber (kontsentraadipulber) on valge kuni valkjas pulber, paakunud pulbrina või murenenult, pakendatud klaasist viaali.

Empliciti on müügil pakendis, milles on üks viaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 - ANAGNI (FR)
Itaalia

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Empliciti ettevalmistamine ja manustamine

Annuse arvutamine

Kehakaalu (kk) alusel arvutatakse annus (mg) ja määratakse annuseks (10 mg/kg või 20 mg/kg) vajaminevate viaalide arv. Kogu vajamineva annuse manustamiseks võib olla vaja rohkem kui üks Empliciti viaal.

- Elotuzumabi koguanus mg-des võrdub patsiendi kehakaaluga kilogrammides, korrutatuna elotuzumabi annusega (10 või 20 mg/kg).

Viaalide sisu manustamiskõlblikuks muutmise

Muutke Empliciti kontsentraadi pulber manustamiskõlblikuks aseptilistes tingimustes, kasutades piisava suurusega süstalt ja nõela mõõduga 18 G või väiksemat, nagu on näidatud tabelis 1. Süstevee manustamisel võib olla tunda kerget tagasisurvet, mis on normaalne.

Tabel 1. Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Tugevus	Süstevee kogus, mis on vajalik valmistamiseks	manustamiskõlblikuks muudetud Empliciti lõplik maht viaalis	manustamiskõlblikuks muutmise järgne kontsentratsioon
300 mg viaal	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg viaal	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Hoidke viaal püsti ja pöörake lahuse saamiseks viaali, et lahustada lüofiliseeritud tahke pulber. Siis pöörake viaali mõned korrad üles ja alla, et lahustada veel pulbrijääke, mis võivad olla jäänud viaali otstes või korgi külge. Vältige tugevat loksutamist. ÄRGE RAPUTAGE. Lüofiliseeritud pulber peaks lahustuma vähem kui 10 minutiga.

Pärast seda, kui kõik tahked osakesed on täielikult lahustunud, jätke manustamiskõlblikuks muudetud lahus 5...10 minutiks seisma. Valmis lahus on värvitu kuni kergelt kollakas ja selge kuni väga läbipaistev. Enne manustamist tuleb Emplicitit visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Nähtavate osakeste esinemisel või muutunud värvuse korral tuleb lahus ära visata.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosilahusega, et saada infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon vahemikus 1 mg/ml...6 mg/ml. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosilahuse mahtu tuleb kohandada nii, et see ei ületaks 5 ml/kg kk kohta Empliciti mis tahes annuse puhul.

Arvutage lahusti (kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosilahuse) maht (ml), mis on vajalik patsiendile infusioonilahuse valmistamiseks.

Kui lahus on manustamiskõlblik, siis tõmmake viaalist välja arvutatud annusele vastav kogus: 400 mg viaalist maksimaalselt 16 ml ja 300 mg viaalist maksimaalselt 12 ml. Iga viaal sisaldab lahust vähese liiaga, et tagada piisav välja tõmmatav kogus.

Viige kõigist viaalidest välja tõmmatud kogused, mis vastavad antud patsiendi jaoks vajalikule annusele, ühte polüvinüülkloriidist või polüolefiinist infusioonikotti, mis sisaldab arvutatud koguses lahustit. Segamiseks pöörake infusioonikotti käes. Mitte loksutada.

Empliciti on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali järele jäänud lahus tuleb minema visata.

Manustamine

Kogu Empliciti infusioon tuleb manustada infusioonisüsteemiga ja steriilse, mittepürogeense, vähe valku siduva filtriga (pooride suurus 0,2...1,2 µm), kasutades automaatset infusioonpumpa.

Empliciti infusiooni manustamiseks on sobiv:

- PVC ja polüolefiinkonteinerid;
- PVC infusioonisüsteemid;
- polüetersulfoon- ja nailonfiltrid, mille pooride suurus on 0,2...1,2 µm.

Empliciti 10 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

Empliciti manustamist annuses 10 mg/kg kk kohta tuleb alustada infusioonikiirusega 0,5 ml/minutis. Kui infusiooni talutakse hästi, siis võib infusioonikiirust järk-järgult suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 2. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 5 ml/minutis.

Tabel 2. Empliciti 10 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

1. ravikuur, 1. annus		1. ravikuur, 2. annus		1. ravikuur, 3. ja 4. annus ja kõik järgnevad ravikuurid
Ajaintervall	Kiirus	Ajaintervall	Kiirus	Kiirus
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*	-	-	

* Jätkake selle kiirusega kuni infusiooni lõpuni.

Empliciti 20 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

Empliciti manustamist annuses 20 mg/kg kk kohta tuleb alustada infusioonikiirusega 3 ml/minutis.

Kui see on hästi talutav, siis võib infusioonikiirust järk-järgult suurendada, nagu on kirjeldatud tabelis 3. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 5 ml/minutis.

Patsientidel, kelle infusioonikiirust on suurendatud kiiruseni 5 ml/minutis 10 mg/kg kk kohta annuse manustamisel, tuleb 20 mg/kg kk kohta esimese infusiooni puhul infusioonikiirust vähendada kiiruseni 3 ml/minutis.

Tabel 3. Empliciti 20 mg/kg kk kohta infusioonikiirus

1. annus		2. annus ja kõik järgnevad annused
Ajavahemik	Kiirus	Kiirus
0...30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Jätkake selle kiirusega kuni infusiooni lõpuni.

Empliciti infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda. Infusioonilahust võib 24-tunnise perioodi vältel maksimaalselt 8 tundi säilitada temperatuuril 20 °C...25 °C valgustatud ruumis. Nimetatud 8-tunnine periood peab hõlmama ka ravimi manustamiseks kuluvat aega.

Hävitamine

Ärge säilitage infusioonilahuse kasutamata osa selle korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.