

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Empliciti 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Empliciti 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Empliciti 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 300 mg elotutsumabia\*.

Empliciti 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 400 mg elotutsumabia.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 25 mg/ml elotutsumabia.

\* Elotutsumabi on tuotettu NS0-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Kuiva-aine on valkoinen tai melkein valkoinen kokonainen tai rikkoutunut kakku.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Empliciti on tarkoitettu yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa multipppelin myelooman hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Empliciti on tarkoitettu yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa uusiutuneen ja refraktaarisen multipppelin myelooman hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään kahta hoitoa, mukaan lukien lenalidomidi ja proteasomin estäjä, ja joilla sairaus eteni viimeisimmän hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Elotutsumabi-hoidon aloittaa ja sitä valvoo multipppelin myelooman hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Esilääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden (IRR) estämiseksi

Potilaille pitää annostella seuraava esilääkitys 45–90 minuuttia ennen Empliciti-infuusiota (ks. kohta 4.4):

- Deksametasonia 8 mg laskimoon.
- H1-reseptorin salpaaja: difenhydramiinia (25–50 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaavaa H1-reseptorin salpaajaa.
- H2-reseptorin salpaaja: ranitidiinia (50 mg laskimoon tai 150 mg suun kautta) tai vastaavaa H2-reseptorin salpaajaa.
- Parasetamolia (650–1 000 mg suun kautta).

### Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito

Jos Empliciti-valmiste annostelun aikana ilmaantuu  $\geq$  asteen 2 infuusioon liittyvä reaktio, infuusio pitää keskeyttää. Reaktion lieentyessä  $\leq$  asteeseen 1 Empliciti on aloitettava uudelleen nopeudella 0,5 ml/min ja voidaan nostaa vähitellen nopeudella 0,5 ml/min 30 minuutin välein siedon mukaan siihen nopeuteen asti, missä infuusioon liittyvä reaktio ilmeni. Jos infuusioon liittyvä reaktio ei uusiudu, nostamista voidaan jatkaa (ks. taulukot 3 ja 4).

Infuusioon liittyvän reaktion saaneiden potilaiden elintoimintoja on tarkkailtava 30 minuutin välein 2 tunnin ajan Empliciti-infuusion lopettamisen jälkeen. Jos infuusioon liittyvä reaktio uusiutuu, Empliciti-infuusio pitää lopettaa, eikä sitä saa aloittaa uudelleen saman päivänä (ks. kohta 4.4). Hyvin vakavat infuusioon liittyvät reaktiot ( $\geq$  aste 3) saattavat vaatia Empliciti-hoidon lopettamista ja ensiapua.

### Annostus yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa

Jokaisen hoitosyklin kesto on 28 päivää. Katso annosaikataulu taulukosta 1.

Hoitoa tulee jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävää toksisuutta.

Suosittelun Empliciti-annos on 10 mg painokiloa (painokg) kohti laskimoon kerran viikossa päivinä 1, 8, 15 ja 22 kahden ensimmäisen hoitosyklin ajan ja tämän jälkeen joka toinen viikko päivinä 1 ja 15.

Suosittelun lenalidomidin annos on 25 mg suun kautta kerran päivässä päivinä 1–21 toistuvien 28 päivän syklien aikana, Empliciti-infusiopäivinä vähintään 2 tunnin kuluttua infuusiosta.

Deksametasonin annostus:

- Empliciti-valmiste antopäivinä deksametasonia pitää antaa 28 mg suun kautta kerran päivässä 3–24 tuntia ennen Empliciti-valmiste annostelua sekä 8 mg laskimoon 45–90 minuuttia ennen Empliciti-valmistetta 28 päivän mittaisen toistuvien syklien päivinä 1, 8, 15 ja 22.
- Niinä päivinä, jolloin Empliciti-valmistetta ei anneta, mutta deksametasonin annos on suunniteltu (päivät 8 ja 22 syklistä 3 ja kaikissa sitä seuraavissa sykleissä), deksametasonia pitää antaa 40 mg suun kautta.

**Taulukko 1: Suositeltu annosaikataulu, Empliciti yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa**

| Sykli                            | Syklist 1 & 2 (28 päivän sykli) |    |    |    | Syklist 3+ (28 päivän sykli) |    |    |    |
|----------------------------------|---------------------------------|----|----|----|------------------------------|----|----|----|
| Syklin päivä                     | 1                               | 8  | 15 | 22 | 1                            | 8  | 15 | 22 |
| Esilääkitys                      | ✓                               | ✓  | ✓  | ✓  | ✓                            |    | ✓  |    |
| Empliciti (mg/painokg) laskimoon | 10                              | 10 | 10 | 10 | 10                           |    | 10 |    |
| Lenalidomidi (25 mg) suun kautta | päivät 1–21                     |    |    |    | päivät 1–21                  |    |    |    |
| Deksametasoni (mg) suun kautta   | 28                              | 28 | 28 | 28 | 28                           | 40 | 28 | 40 |
| Syklin päivä                     | 1                               | 8  | 15 | 22 | 1                            | 8  | 15 | 22 |

Lisätietoa lenalidomidista ja deksametasonista, ks. kyseisen valmiste valmisteyhteenveto.

### Annostus yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa

Jokaisen hoitosyklin kesto on 28 päivää. Katso annosaikataulu taulukosta 2.

Hoitoa pitää jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävää toksisuutta.

Suosittelun Empliciti-annos on 10 mg/painokg laskimoon kerran viikossa päivinä 1, 8, 15 ja 22 kahden ensimmäisen hoitosyklin ajan ja tämän jälkeen 20 mg/painokg päivänä 1 joka syklistä tästä eteenpäin.

Suosittelun pomalidomidiannos on 4 mg suun kautta kerran päivässä päivinä 1–21 toistuvien 28 päivän syklien aikana, Empliciti-infusiopäivinä vähintään 2 tunnin kuluttua infusiosta.

#### *Deksametasonin annostus ≤ 75-vuotiaille ja > 75-vuotiaille aikuisille*

- Empliciti-valmisteen antopäivinä ≤ 75-vuotiaille potilaille annetaan deksametasonia 28 mg suun kautta 3–24 tuntia ennen Empliciti-valmistetta ja lisäksi 8 mg laskimoon 45–90 minuuttia ennen Empliciti-valmistetta ja > 75-vuotiaille potilaille annetaan deksametasonia 8 mg suun kautta 3–24 tuntia ennen Empliciti-valmistetta ja lisäksi 8 mg laskimoon 45–90 minuuttia ennen Empliciti-valmistetta.
- Niinä päivinä, jolloin Empliciti-valmistetta ei anneta, mutta deksametasoniannos on suunniteltu (päivät 8, 15 ja 22 syklissä 3 ja kaikissa sitä seuraavissa sykleissä), deksametasonia annetaan ≤ 75-vuotiaille potilaille 40 mg suun kautta ja > 75-vuotiaille potilaille 20 mg suun kautta.

**Taulukko 2: Suositeltu annosaikataulu, Empliciti yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa**

| Sykli                                                    | Syklot 1 ja 2 (28 päivän sykli) |    |    |    | Syklot 3+ (28 päivän sykli) |    |    |    |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----|----|----|-----------------------------|----|----|----|
| Syklin päivä                                             | 1                               | 8  | 15 | 22 | 1                           | 8  | 15 | 22 |
| <b>Esilääkitys</b>                                       | ✓                               | ✓  | ✓  | ✓  | ✓                           |    |    |    |
| <b>Empliciti (mg/painokg) laskimoon</b>                  | 10                              | 10 | 10 | 10 | 20                          |    |    |    |
| <b>Pomalidomidi (4 mg) suun kautta</b>                   | päivät 1–21                     |    |    |    | päivät 1–21                 |    |    |    |
| <b>Deksametasoni (mg) laskimoon</b>                      | 8                               | 8  | 8  | 8  | 8                           |    |    |    |
| <b>Deksametasoni (mg) suun kautta ≤ 75-vuotiaille</b>    | 28                              | 28 | 28 | 28 | 28                          | 40 | 40 | 40 |
| <b>Deksametasoni (mg) suun kautta &gt; 75-vuotiaille</b> | 8                               | 8  | 8  | 8  | 8                           | 20 | 20 | 20 |
| <b>Syklin päivä</b>                                      | 1                               | 8  | 15 | 22 | 1                           | 8  | 15 | 22 |

Lisätietoa pomalidomidista ja deksametasonista, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Ohjeet infuusionopeuksista, ks. Antotapa.

#### Annoksen viivästyminen, annostelun keskeyttäminen tai lopettaminen

Jos hoitoon kuuluvan yhden lääkkeen annos on viivästynyt, annostelu on keskeytetty tai lopetettu, hoito muilla lääkevalmisteilla voi jatkua aikataulun mukaan. Kuitenkin, jos suun kautta tai laskimoon annettavan deksametasonin annostelu on viivästynyt tai lopetettu, Empliciti-valmisteen annostelun pitää perustua kliiniseen arvioon (mm. yliherkkyyseriski) (ks. kohta 4.4).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Empliciti-annosta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2). Empliciti-valmisteen turvallisuus- ja tehokkuustietoja on erittäin vähän ≥ 85-vuotiaista potilaista. Pomalidomidin kanssa käytettävän deksametasonin annos säädetään potilaan iän mukaan. Ks. Deksametasonin annostus ≤ 75-vuotiaille ja > 75-vuotiaille aikuisille.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Empliciti-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma = 60 - 89 ml/min), kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma = 30–59 ml/min) tai vaikea-asteinen (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Empliciti-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini (TB) normaaliarvon (ULN) ylärajalla tai sitä matalampi ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) korkeampi kuin ULN tai TB alle 1–1,5-kertainen ULN-arvoon tai mihin tahansa ASAT-arvoon verrattuna). Empliciti-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen (TB yli 1,5–3-kertainen ULN-arvoon tai mihin tahansa ASAT-arvoon verrattuna) tai vaikea-asteinen (TB yli 3-kertainen ULN-arvoon tai mihin tahansa ASAT-arvoon verrattuna) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Empliciti-valmisteen käyttö multipplein myelooman hoitoon pediatrialle potilaille ei ole aiheellista.

### Antotapa

Empliciti on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön.

### *Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 10 mg/painokg*

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun liuoksen annostelu pitää aloittaa infuusionopeudella 0,5 ml/min. Jos infuusio on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain taulukon 3 mukaisesti. Infuusionopeus ei saa ylittää 5 ml/min.

**Taulukko 3: Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 10 mg/painokg**

| Sykli 1, annos 1 |            | Sykli 1, annos 2 |           | Sykli 1, annokset 3 ja 4<br>ja kaikki sitä seuraavat syklit |
|------------------|------------|------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|
| Aikaväli         | Nopeus     | Aikaväli         | Nopeus    | Nopeus                                                      |
| 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*  | -                | -         |                                                             |

\* Jatka tällä nopeudella, kunnes infuusio loppuu.

### *Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 20 mg/painokg*

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun liuoksen annostelu pitää aloittaa infuusionopeudella 3 ml/min. Jos infuusio on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain taulukon 4 mukaisesti. Infuusionopeus ei saa ylittää 5 ml/min. Jos potilaan 10 mg/painokg -annos on muutettu nopeuteen 5 ml/minuutissa, nopeus pitää hidastaa 3 ml:aan/minuutissa, kun annetaan ensimmäinen 20 mg/painokg -infuusio.

**Taulukko 4: Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 20 mg/painokg**

| Annos 1  |           | Annos 2 ja kaikki sitä seuraavat annokset |
|----------|-----------|-------------------------------------------|
| Aikaväli | Nopeus    | Nopeus                                    |
| 0–30 min | 3 ml/min  | 5 ml/min*                                 |
| ≥ 30 min | 4 ml/min* |                                           |

\* Jatka tällä nopeudella, kunnes infuusio loppuu.

Empliciti-valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ennen annostelua, ks. kohta 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Empliciti-valmisteen kanssa käytettävien lenalidomidin, pomalidomidin ja deksametasonin valmisteyhteenvedoihin on tutustuttava ennen hoidon aloittamista.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

##### Infuusioon liittyvät reaktiot

Elotutsumabia saavilla potilailla on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Ennen Empliciti-infusiota (ks. kohta 4.2 Esilääkitys) pitää antaa deksametasonista, H1-reseptorin salpaajasta, H2-reseptorin salpaajasta ja parasetamolista koostuva esilääkitys. Infuusioon liittyviä reaktioita oli merkittävästi enemmän potilailla, jotka eivät saaneet esilääkitystä.

Jos Empliciti-valmisteen annostelun aikana ilmaantuu  $\geq$  asteen 2 infuusioon liittyvän reaktion oireita, infuusio pitää keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. Potilaiden elintoimintoja on seurattava 30 minuutin välein 2 tunnin ajan Empliciti-infuusion lopettamisen jälkeen. Reaktion lievennyttyä (oireet  $\leq$  aste 1) Empliciti voidaan aloittaa uudestaan infuusion aloitusnopeudella 0,5 ml/min. Jos oireet eivät uusiudu, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 5 ml/min (ks. kohta 4.2 Antotapa).

Hyvin vakavat infuusioon liittyvät reaktiot saattavat vaatia Empliciti-hoidon lopettamista ja pikaista hoitoa. Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen infuusioon liittyvä reaktio, voidaan antaa Empliciti-valmistetta hitaammalla infuusionopeudella ja tarkassa seurannassa (ks. kohta 4.2 Antotapa).

##### Empliciti-valmisteen kanssa yhdessä käytettäviin lääkevalmisteisiin liittyvät ehdot

Empliciti-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Siksi näiden lääkevalmisteiden käyttöön liittyviä rajoituksia sovelletaan myös yhdistelmähoitoon. Jokaisen yhdessä Empliciti-valmisteen kanssa käytettävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvetoon on tutustuttava ennen hoidon aloittamista.

##### Infektiot

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä kokeissa infektioiden esiintyvyys, pneumonia mukaan lukien, oli suurempaa Empliciti-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ja infektiot hoidettava vakiokäytäntöjen mukaisesti.

##### Sekundaarimaligniteetit (SPM)

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin Empliciti-valmisteen ja lenalidomidin sekä deksametasonin yhdistelmähoitoa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään (CA204004), sekundaarimaligniteetteja, etenkin kiinteitä tuumoreita ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa, esiintyi enemmän Empliciti-valmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sekundaarimaligniteeteilla tiedetään olevan yhteys lenalidomidialtistukseen, jonka kesto oli pidempi potilailla, jotka saivat Empliciti-valmisteen ja lenalidomidin sekä deksametasonin yhdistelmähoitoa verrattuna lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään. Hematologisten maligniteettien esiintyvyys oli sama kummassakin tutkimusjoukossa. Potilaita on seurattava sekundaarimaligniteettien kehittymisen varalta.

##### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,92 mg natriumia per 300 mg:n injektiopullo ja 5,23 mg natriumia per 400 mg:n injektiopullo, joka vastaa 0,2 %:a (300 mg:n annos) ja 0,3 %:a (400 mg:n annos) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Empliciti on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine eikä sytokromi P450-entsyymien (CYP) tai muiden lääkeaineita metaboloivien entsyymien odoteta metaboloivan sitä. Samanaikaisesti annettavien lääkeaineiden aiheuttama näiden entsyymien inhibiitio tai induktio ei oletettavasti vaikuta Empliciti-valmisteen farmakokinetiikkaan.

Empliciti näkyy myeloomapotilaiden seerumin proteiinien elektroforeesissa ja seerumin immunofiksaatiossa, mikä voi vaikuttaa vasteen oikeaan luokitteluun. Potilaan seerumissa oleva elotutsumabi voi aiheuttaa elektroforeesissa pienen gamma-alueen alun huipun joka on seerumin immunofiksaation IgGκ. Tämä interferenssi voi vaikuttaa täydellisen vasteen ja mahdollisen relapsin määrittämiseen potilailla, joiden myeloomaproteiini on IgG-kappa.

Jos seerumin immunofiksaatiossa havaitaan ylimääräisiä huippuja, biklonaalisen gammapatian mahdollisuus on suljettava pois.

Empliciti-valmisteen kanssa käytettävien lenalidomidin, pomalidomidin ja deksametasonin valmisteyhteenvedoihin on tutustuttava ennen hoidon aloittamista.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Miesten ja naisten raskaudenehkäisy

Empliciti-valmistetta ei pidä käyttää sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa elotutsumabilla. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 120 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 180 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos partneri on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.

##### Raskaus

Elotutsumabin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Elotutsumabin kanssa annetaan lenalidomidia, joka on vasta-aiheista raskauden aikana. Ei ole olemassa lisääntymistoksisuuteen liittyviä eläinkoetietoja, sillä sopiva eläinkoemalli puuttuu. Empliciti-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa elotutsumabilla.

Jokaisen yhdessä Empliciti-valmisteen kanssa käytettävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedoon on tutustuttava ennen hoidon aloittamista. Kun Empliciti-valmistetta käytetään yhdessä lenalidomidin tai pomalidomidin kanssa, on olemassa näihin lääkevalmisteisiin liittyvä sikiövaurioiden vaara, hengenvaaralliset synnynnäiset epämuodostumat mukaan lukien. Siksi vaatimuksia raskauden välttämiseksi tulee noudattaa, mukaan lukien raskaustestit ja ehkäisyn käyttö. Lenalidomidia tai pomalidomidia esiintyy sitä käyttävien potilaiden veressä ja siemennesteessä. Siemennesteeseen kulkeutumiseen liittyvät ehkäisyvaatimukset ja lisätiedot, ks. valmisteyhteenvedo. Empliciti-valmistetta yhdessä lenalidomidin tai pomalidomidin kanssa saavien potilaiden on sitouduttava lenalidomidin edellyttämään raskauden ehkäisyyn.

##### Imetys

Elotutsumabi ei oletettavasti erity ihmisen rintamaitoon. Elotutsumabin kanssa annetaan lenalidomidia tai pomalidomidia. Rintaruokinta on lopetettava lenalidomidin tai pomalidomidin käytön vuoksi.

##### Hedelmällisyys

Tutkimuksia elotutsumabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty. Siksi elotutsumabin vaikutus naisten ja miesten hedelmällisyyteen on tuntematon.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Raportoitujen haittavaikutusten perusteella Empliciti-valmisteen ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Infuusioon liittyvän reaktion saaneita potilaita on neuvottava välttämään auton ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Elotutsumabin turvallisuustiedot perustuvat arvioon yhteensä 682 multippelia myeloomaa sairastavasta potilaasta, jotka saivat elotutsumabia yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (451 potilasta), bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (103 potilasta) tai pomalidomidin ja

deksametasonin kanssa (128 potilasta) yhteensä 8 kliinisessä tutkimuksessa. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia (asteen 1 tai 2).

Vakavin elotutsumabihoidon aikana mahdollisesti ilmenevä haittavaikutus on pneumonia.

Yleisimmät elotutsumabihoidon aikana ilmenevät haittavaikutukset (> 10 % potilaista) ovat infuusioon liittyvät reaktiot, ripuli, herpes zoster, nasofaryngiitti, yskä, pneumonia, ylähengitystieinfektio, lymfosytopenia ja painon lasku.

#### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin 8 kliinisessä tutkimuksessa 682 multipplea myeloomaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat elotutsumabihoitoa.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan. Haittavaikutukset on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysryhmässä vakavimmasta lähtien.

**Taulukko 5: Haittavaikutukset Empliciti-valmistetta saaneilla multipplea myeloomaa sairastavilla potilailla**

| <b>Elinjärjestelmä</b>                               | <b>Haittavaikutus</b>         | <b>Yleisyys</b>   | <b>Asteen 3/4 yleisyys</b> |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|----------------------------|
| <i>Infektiot</i>                                     | Pneumonia <sup>a</sup>        | Hyvin yleinen     | Yleinen                    |
|                                                      | Herpes zoster <sup>b</sup>    | Yleinen           | Melko harvinainen          |
|                                                      | Ylähengitystieinfektio        | Hyvin yleinen     | Yleinen                    |
|                                                      | Nasofaryngiitti               | Hyvin yleinen     | Tuntematon                 |
| <i>Veri ja imukudos</i>                              | Lymfosytopenia <sup>c</sup>   | Hyvin yleinen     | Yleinen                    |
|                                                      | Leukopenia                    | Yleinen           | Yleinen                    |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                            | Anafylaktinen reaktio         | Melko harvinainen | Melko harvinainen          |
|                                                      | Yliherkkyys                   | Yleinen           | Melko harvinainen          |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i>                            | Mielialanvaihtelut            | Yleinen           | Tuntematon                 |
| <i>Hermosto</i>                                      | Päänsärky                     | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen          |
|                                                      | Hypestesia                    | Yleinen           | Melko harvinainen          |
| <i>Verisuonisto</i>                                  | Syvä laskimotukos             | Yleinen           | Yleinen                    |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>      | Yskä <sup>d</sup>             | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen          |
|                                                      | Suunielun kipu                | Yleinen           | Tuntematon                 |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                          | Ripuli                        | Hyvin yleinen     | Yleinen                    |
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i>                      | Yöllinen hikoilu              | Yleinen           | Tuntematon                 |
|                                                      |                               |                   |                            |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Rintakipu                     | Yleinen           | Yleinen                    |
|                                                      | Uupumus                       | Hyvin yleinen     | Yleinen                    |
|                                                      | Kuume                         | Hyvin yleinen     | Yleinen                    |
| <i>Tutkimukset</i>                                   | Painon lasku                  | Hyvin yleinen     | Melko harvinainen          |
| <i>Vammat ja myrkytykset</i>                         | Infuusioon liittyvät reaktiot | Yleinen           | Melko harvinainen          |

<sup>a</sup> Käsite pneumonia viittaa seuraaviin: pneumonia, atyyppinen pneumonia, bronkopneumonia, lohkopneumonia, bakteeripneumonia, sienipneumonia, influenssan aiheuttama pneumonia ja pneumokokkipneumonia.

<sup>b</sup> Käsite herpes zoster viittaa seuraaviin: vyöruusu, huuliherpes ja herpesvirusinfektio.

<sup>c</sup> Käsite lymfosytopenia viittaa seuraaviin: lymfosytopenia ja lymfosyyttimäärän väheneminen.

<sup>d</sup> Käsite yskä viittaa seuraaviin: yskä, produktiivinen yskä ja ylähengitysteihin liittyvä yskä.

Tutkimuksessa CA204004 havaitut altistumisen perusteella mukautetut haittavaikutusten lukumäärät (kaikki asteet ja asteen 3/4 haittavaikutukset) ovat taulukossa 6. Kliinisessä tutkimuksessa multipplea myeloomaa sairastavilla potilailla verrattiin Empliciti-hoitoa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (N = 318) hoitoon lenalidomidilla ja deksametasonilla (N = 317).

**Taulukko 6: Tutkimuksessa CA204004 altistumisen perusteella mukautetut haittavaikutusten lukumäärät Empliciti-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna lenalidomidia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (sisältää kaikilla hoidetuilla potilailla kaikki havaitut tapaukset)**

| Haittavaikutus              | Empliciti +<br>lenalidomidi ja deksametasoni<br>N = 318 |                                                          |                                 |                                                          | lenalidomidi ja deksametasoni<br>N = 317 |                                                          |                                 |                                                          |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                             | Kaikki asteet                                           |                                                          | Aste 3/4                        |                                                          | Kaikki asteet                            |                                                          | Aste 3/4                        |                                                          |
|                             | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä                         | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys/100<br>potilas-<br>vuotta) | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys/100<br>potilas-<br>vuotta) | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä          | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys/100<br>potilas-<br>vuotta) | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys/100<br>potilas-<br>vuotta) |
| Ripuli                      | 303                                                     | 59,2                                                     | 19                              | 3,7                                                      | 206                                      | 49,3                                                     | 13                              | 3,1                                                      |
| Kuume                       | 220                                                     | 43,0                                                     | 8                               | 1,6                                                      | 116                                      | 27,7                                                     | 10                              | 2,4                                                      |
| Uupumus                     | 205                                                     | 40,0                                                     | 33                              | 6,4                                                      | 145                                      | 34,7                                                     | 26                              | 6,2                                                      |
| Yskä <sup>a</sup>           | 170                                                     | 33,2                                                     | 1                               | 0,2                                                      | 85                                       | 20,3                                                     | -                               | -                                                        |
| Nasofaryngiitti             | 151                                                     | 29,5                                                     | -                               | -                                                        | 116                                      | 27,7                                                     | -                               | -                                                        |
| Ylähengitystiein-<br>fektio | 129                                                     | 25,2                                                     | 2                               | 0,4                                                      | 95                                       | 22,7                                                     | 4                               | 1,0                                                      |
| Lymfositopenia <sup>b</sup> | 90                                                      | 17,6                                                     | 65                              | 12,7                                                     | 57                                       | 13,6                                                     | 31                              | 7,4                                                      |
| Päänsärky                   | 88                                                      | 17,2                                                     | 1                               | 0,2                                                      | 40                                       | 9,6                                                      | 1                               | 0,2                                                      |
| Pneumonia <sup>c</sup>      | 80                                                      | 15,6                                                     | 54                              | 10,5                                                     | 54                                       | 12,9                                                     | 34                              | 8,1                                                      |
| Leukopenia                  | 70                                                      | 13,7                                                     | 19                              | 3,7                                                      | 65                                       | 15,5                                                     | 21                              | 5,0                                                      |
| Herpes zoster <sup>d</sup>  | 51                                                      | 10,0                                                     | 5                               | 1,0                                                      | 24                                       | 5,7                                                      | 3                               | 0,7                                                      |
| Suunielun kipu              | 45                                                      | 8,8                                                      | -                               | -                                                        | 17                                       | 4,1                                                      | -                               | -                                                        |
| Painon lasku                | 44                                                      | 8,6                                                      | 4                               | 0,8                                                      | 20                                       | 4,8                                                      | -                               | -                                                        |
| Yöllinen hikoilu            | 31                                                      | 6,1                                                      | -                               | -                                                        | 12                                       | 2,9                                                      | -                               | -                                                        |
| Rintakipu                   | 29                                                      | 5,7                                                      | 2                               | 0,4                                                      | 12                                       | 2,9                                                      | 1                               | 0,2                                                      |
| Syvä<br>laskimotukos        | 26                                                      | 5,1                                                      | 18                              | 3,5                                                      | 12                                       | 2,9                                                      | 7                               | 1,7                                                      |
| Hypestesia                  | 25                                                      | 4,9                                                      | 1                               | 0,2                                                      | 12                                       | 2,9                                                      | -                               | -                                                        |
| Mielialanvaihte-<br>lut     | 23                                                      | 4,5                                                      | -                               | -                                                        | 8                                        | 1,9                                                      | -                               | -                                                        |
| Yliherkkyys                 | 10                                                      | 2,0                                                      | -                               | -                                                        | 4                                        | 1,0                                                      | 1                               | 0,2                                                      |

<sup>a</sup> Käsite yskä viittaa seuraaviin: yskä, produktiivinen yskä ja ylähengitysteihin liittyvä yskä.

<sup>b</sup> Käsite lymfositopenia viittaa seuraaviin: lymfositopenia ja lymfosityytimäärän väheneminen.

<sup>c</sup> Käsite pneumonia viittaa seuraaviin: pneumonia, atyyppinen pneumonia, bronkopneumonia, lohkopneumonia, bakteeripneumonia, sienipneumonia, influenssan aiheuttama pneumonia ja pneumokokkipneumonia.

<sup>d</sup> Käsite herpes zoster viittaa seuraaviin: vyöruusu, huuliherpes ja herpesvirusinfektio.

Tutkimuksessa CA204125 havaitut altistumisen perusteella mukautetut haittavaikutusten lukumäärät (kaikki asteet ja asteen 3/4 haittavaikutukset) ovat taulukossa 7. CA204125 on kliininen tutkimus multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, ja siinä verrattiin Empliciti-hoitoa pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (N = 60) hoitoon pomalidomidilla ja deksametasonilla (N = 55).

**Taulukko 7: Tutkimuksessa CA204125 altistumisen perusteella mukautetut haittavaikutusten lukumäärät Empliciti-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna pomalidomidia ja deksametasonia saaneisiin potilaisiin (sisältää kaikilla hoidetuilla potilailla havaitut kaikki tapaukset)**

|                                  | Empliciti +<br>pomalidomidi ja deksametasoni<br>N = 60 |                                                           |                                 |                                                           | pomalidomidi ja deksametasoni<br>N = 55 |                                                           |                                 |                                                           |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                  | Kaikki asteet                                          |                                                           | Aste 3/4                        |                                                           | Kaikki asteet                           |                                                           | Aste 3/4                        |                                                           |
| Haittavaikutus                   | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä                        | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys /100<br>potilas-<br>vuotta) | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys /100<br>potilas-<br>vuotta) | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä         | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys /100<br>potilas-<br>vuotta) | Ta-<br>pauksia<br>yhteen-<br>sä | Yleisyys<br>(esiinty-<br>vyys /100<br>potilas-<br>vuotta) |
| Yskä <sup>a</sup>                | 12                                                     | 25,2                                                      | 1                               | 2,1                                                       | 9                                       | 26,2                                                      | -                               | -                                                         |
| Nasofaryngiitti                  | 12                                                     | 25,2                                                      | -                               | -                                                         | 10                                      | 29,1                                                      | -                               | -                                                         |
| Ylähengitystiein-<br>fektio      | 9                                                      | 18,9                                                      | -                               | -                                                         | 10                                      | 29,1                                                      | 1                               | 2,9                                                       |
| Leukopenia                       | 13                                                     | 27,3                                                      | 9                               | 18,9                                                      | 3                                       | 8,7                                                       | 2                               | 5,8                                                       |
| Lymfositopenia <sup>b</sup>      | 10                                                     | 21,0                                                      | 6                               | 12,6                                                      | 1                                       | 2,9                                                       | 1                               | 2,9                                                       |
| Pneumonia <sup>c</sup>           | 6                                                      | 12,6                                                      | 4                               | 8,4                                                       | 9                                       | 26,2                                                      | 8                               | 23,3                                                      |
| Herpes zoster <sup>d</sup>       | 5                                                      | 10,5                                                      | -                               | -                                                         | 3                                       | 8,7                                                       | -                               | -                                                         |
| Infuusioon<br>liittyvät reaktiot | 2                                                      | 4,2                                                       | 1                               | 2,1                                                       | 1                                       | 2,9                                                       | -                               | -                                                         |
| Rintakipu                        | 2                                                      | 4,2                                                       | -                               | -                                                         | 1                                       | 2,9                                                       | -                               | -                                                         |
| Yöllinen hikoilu                 | 1                                                      | 2,1                                                       | -                               | -                                                         | -                                       | 0,0                                                       | -                               | -                                                         |
| Hypestesia                       | 1                                                      | 2,1                                                       | -                               | -                                                         | 1                                       | 2,9                                                       | -                               | -                                                         |
| Mielialanvaihte-<br>lut          | 1                                                      | 2,1                                                       | -                               | -                                                         | 1                                       | 2,9                                                       | -                               | -                                                         |

<sup>a</sup> Käsite yskä viittaa seuraaviin: yskä, produktiivinen yskä ja ylähengitysteihin liittyvä yskä.

<sup>b</sup> Käsite lymfositopenia viittaa seuraaviin: lymfositopenia ja lymfosityyttimäärän väheneminen.

<sup>c</sup> Käsite pneumonia viittaa seuraaviin: pneumonia, atyyppinen pneumonia, bronkopneumonia, lohkopneumonia, bakteeripneumonia, sienipneumonia, influenssan aiheuttama pneumonia ja pneumokokkipneumonia.

<sup>d</sup> Käsite herpes zoster viittaa seuraaviin: vyöruusu, huuliherpes, herpesvirusinfektio ja silmän alueen vyöruusu.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin noin 10 %:lla esilääkitystä saaneista potilaista, joita hoidettiin Empliciti-valmisteen ja lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (N = 318), ja 3 %:lla esilääkitystä saaneista potilaista, joita hoidettiin Empliciti-valmisteen ja pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (N = 60) (ks. kohta 4.4). Lieviä tai kohtalaisia infuusioon liittyviä reaktioita oli > 50 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet esilääkitystä. Kaikki raportoidut infuusioon liittyvät reaktiot olivat ≤ asteen 3 reaktioita. Asteen 3 infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 1 %:lla potilaista. Tutkimuksessa CA204004 infuusioon liittyvän reaktion yleisimmät oireet olivat kuume, palelu ja hypertensio. Viidellä prosentilla (5 %) potilaista Empliciti-valmisteen annostelu jouduttiin keskeyttämään (mediaani 25 minuutin ajaksi) infuusioon liittyvän reaktion takia ja prosentilla (1 %) potilaista hoito lopetettiin infuusioon liittyvien reaktioiden takia. Infuusioon liittyvän reaktion saaneista potilaista 70 % (23/33) sai reaktion ensimmäisen annoksen aikana. Tutkimuksessa CA204125 kaikki raportoidut infuusioon liittyvät reaktiot tapahtuivat ensimmäisen hoitosyklin aikana ja olivat ≤ astetta 2.

### *Infektiot*

Infektioiden esiintyvyys, pneumonia mukaan lukien, oli suurempi Empliciti-valmistetta saaneiden keskuudessa kuin kontrolliryhmässä (ks. kohta 4.4). Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (CA204004) infektiota raportoitiin 81,4 %:lla potilaista, jotka saivat Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (N = 318) ja 74,4 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista (N = 317). Asteen 3–4 infektiota havaittiin 28 %:lla Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista ja 24,3 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneet infektiot olivat harvinaisia, ja niitä raportoitiin 2,5 %:lla Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista ja 2,2 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista. Pneumonian esiintyvyys oli suurempi Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneiden potilaiden joukossa, 15,1 % (kuolemaan johtaneita 0,6 %), kuin lenalidomidia ja deksametasonia saaneiden potilaiden joukossa, 11,7 % (kuolemaan johtaneita 0 %).

Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (CA204125) infektiota raportoitiin 65 %:lla potilaista, jotka saivat Empliciti-valmisteen, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (N = 60), ja 65,5 %:lla pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista (N = 55). Asteen 3–4 infektiota havaittiin 13,3 %:lla Empliciti-valmisteen, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista ja 21,8 %:lla pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektiota (eli asteen 5 infektiota) raportoitiin 5 %:lla Empliciti-valmisteen, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista ja 3,6 %:lla pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista.

### *Sekundaarimaligniteetit*

Sekundaarimaligniteettien esiintyvyys oli suurempi Empliciti-valmistetta saaneiden keskuudessa kuin kontrolliryhmässä (ks. kohta 4.4). Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (CA204004) invasiivisia sekundaarimaligniteetteja raportoitiin 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (N = 318) ja 4,1 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista (N = 317). Sekundaarimaligniteeteilla tiedetään olevan yhteys lenalidomidialtistukseen, jonka kesto oli pidempi potilailla, jotka saavat Empliciti-valmisteen ja lenalidomidin sekä deksametasonin yhdistelmähoitoa verrattuna lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään. Hematologisten maligniteettien esiintyvyys oli sama kummassakin tutkimusjoukossa (1,6 %). Kiinteitä tuumoreita raportoitiin 2,5 %:lla Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista ja 1,9 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista. Muita ihosyöpiä kuin melanoomaa raportoitiin 3,1 %:lla Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista ja 1,6 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista.

CA20415-tutkimuksessa ei raportoitu yhtään sekundaarimaligniteettitapausta Empliciti-valmisteen, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneilla potilailla (N = 60). Pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneiden potilaiden ryhmässä (N = 55) tapauksia oli 1 (1,8 %).

### *Syvä laskimotukos*

Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (CA204004) syviä laskimotukoksia raportoitiin 7,2 %:lla potilaista, jotka saivat Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (N = 318) ja 3,8 %:lla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista potilaista (N = 317). Aspiriinilla hoidetuilla potilailla raportoitiin syviä laskimotukoksia 4,1 %:lla potilaista, jotka saivat Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (E-Ld) ja 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (Ld). Syvien laskimotukosten määrä tutkimusryhmien välillä oli samankaltainen sekä potilailla jotka saivat ennaltaehkäisevästi pienimolekyylisiä hepariinia (2,2 % kummassakin tutkimusjoukossa), että potilailla jotka saivat K-vitamiinin antagonistia (määrät olivat 0 % potilailla joiden hoitona oli E-Ld ja 6,7 % potilailla joiden hoitona oli Ld).

### Immunogeenisuus

Kuten kaikkiin terapeuttisiin proteiineihin, Empliciti-valmisteseen voi liittyä immunogeenisuutta. Neljään kliiniseen tutkimukseen osallistuneista 390 potilaasta, jotka saivat Empliciti-valmistetta ja joilta voitiin arvioida lääkevasta-aineen vasta-aineiden esiintyvyys, 72 potilaalla (18,5 %) testitulos oli sähkökemiallista luminesenssia mittaavalla testillä (ECL) positiivinen hoidon aiheuttamien vasta-aineen vasta-aineiden osalta. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin 19 potilaalla 299:stä CA204004-tutkimuksessa. Suurimmalla osalla potilaista immunogeenisuutta ilmeni hoidon alkuvaiheessa ja se oli ohimenevää 2–4 kuukaudessa. Populaatiofarmakokineettisten ja altistus-vaste-analysien perusteella farmakokinetiikan, tehon tai toksisuusprofiilin vaihtelussa ja lääkevasta-aineen vasta-aineiden kehittymisen välillä ei ollut selvää kausaalista yhteyttä.

CA204125-tutkimukseen osallistuneista 53 potilaasta, jotka saivat Empliciti-valmistetta ja joilta voitiin arvioida vasta-aineiden esiintymistä lääkevasta-aineelle, 19 potilaalla (36 %) testitulos oli sähkökemiallista luminesenssia mittaavalla testillä (ECL) positiivinen lääkehoidon aiheuttamalle vasta-ainemuodostukselle. Näistä 1 potilaan testitulos oli yhtämittaisesti positiivinen. Näillä 19 potilaalla vasta-aineita lääkevasta-aineelle esiintyi 2 ensimmäisen kuukauden sisällä Empliciti-hoidon aloituksesta. Näistä 19 potilaasta 18:lta (95 %) vasta-ainemuodostus lääkevasta-aineelle hävisi 2–3 kuukauden kuluessa. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin 2 potilaalla 53:stä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yhdellä potilaalla raportoitiin yliannostus elotutsumabiannoksella 23,3 mg/painokg yhdistettynä lenalidomidiini ja deksametasoniin. Potilas oli oireeton, yliannostus ei vaatinut hoitoa ja elotutsumabihoitoa voitiin jatkaa.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloitettava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta aineet ja vasta ainekonjugoidut solunsalpaajat, muut monoklonaaliset vasta aineet ja vasta-ainekonjugoidut solunsalpaajat. ATC-koodi: L01FX08.

### Vaikutusmekanismi

Elotutsumabi on immuunijärjestelmää stimuloiva humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti SLAMF7-proteiiniin (signaling lymphocyte activation molecule family member 7). SLAMF7 ilmenee voimakkaasti multipelia myeloomaa sairastavien potilaiden maligneissa soluissa, riippumatta sytogeneettisistä poikkeavuuksista. SLAMF7 ilmenee myös luonnollisissa tappajasoluissa, normaaleissa plasmassoluissa sekä muissa immuunisoluissa, kuten tietyissä T-solujen alaluokissa, monosyyteissä, B-soluissa, makrofageissa ja plasmasytoidisissa dendriittisoluissa, mutta sitä ei havaita normaaleissa kiinteissä kudoksissa tai hematopoieettisissa kantasoluissa.

Elotutsumabi aktivoi suoraan luonnollisia tappajasoluja sekä SLAMF7-reitin että Fc-reseptorien kautta voimistaen immunologista vaikutusta multipelia myeloomaa vastaan *in vitro*. Elotutsumabi sitoutuu myös myeloomasolujen SLAMF7-proteiiniin ja spesifisten immuunisolujen Fc-reseptorien

vuorovaikutuksen välityksellä edistää myeloomasolujen tuhoamista vasta-aineesta riippuvaisen luonnollisten tappajasolu-välitteisen solutuhon (ADCC) avulla ja vasta-aineesta riippuvaisen makrofagi-välitteisen solunsyönnin (ADCP) avulla. Non-kliinisissä malleissa elotutsumabi on osoittanut synergististä aktiivisuutta yhdistettynä lenalidomidiin, pomalidomidiin tai bortetsomibiin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä (CA204004)*

Satunnaistetussa avoimessa CA204004-tutkimuksessa arvioitiin Empliciti-valmisteen ja lenalidomidin sekä deksametasonin yhdistelmän (E-Ld) tehoa ja turvallisuutta multippelia myelomaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka ovat saaneet yhtä tai useampaa aiempaa hoitoa. Kaikilla potilailla tauti oli tutkitusti edennyt viimeisimmän hoidon jälkeen. Mukaan ei otettu lenalidomidihoidolle refraktaareja potilaita. 6 % potilaista oli aiemmin saanut lenalidomidihoitoa. Potilaiden oli täytynyt toipua kantasolusiirrosta vähintään 12 viikkoa autologisen kantasolusiirron ja 16 viikkoa allogeenisen kantasolusiirron jälkeen. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sydänamyloidoosi tai plasmaseluleukemia.

Tutkimukseen sopivat potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Empliciti-valmistetta yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa tai pelkkää lenalidomidia ja deksametasonia (Ld). Hoitoa annettiin neljän viikon sykleissä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui ei-hyväksyttävää toksisuutta. Elotutsumabia annettiin viikoittain 10 mg/painokg laskimoon kahden ensimmäisen syklin ajan ja sen jälkeen kahden viikon välein. Ennen Empliciti-infuusiota deksametasonia annettiin jaettuna annoksena, 28 mg suun kautta ja 8 mg laskimoon. Kontrolliryhmässä ja viikkoina, jolloin ei annettu Empliciti-valmistetta, deksametasonia annettiin viikoittain 40 mg suun kautta yksittäisenä annoksena. Lenalidomidia annettiin päivittäin 25 mg suun kautta kunkin syklin kolmen ensimmäisen viikon ajan. Tuumorivaste arvioitiin neljän viikon välein.

Yhteensä 646 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa: 321 potilasta sai Empliciti-valmistetta yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa ja 325 potilasta pelkkää lenalidomidia ja deksametasonia.

Demografiset tekijät ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset tutkimuksen hoitohaarojen välillä. Mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 37–91 vuotta); 57 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. 60 % potilaista oli miehiä. Valkoihoisia oli 84 % potilasjoukosta, aasialaisia 10 % ja mustaihoisia 4 %. International Staging System (ISS) -riskiluokkaan I kuului 43 %, luokkaan II 32 % ja luokkaan III 21 % potilaista. Potilaista 32 % kuului korkean riskin sytogeneettiseen kategoriaan del17p ja 9 % kategoriaan t(4;14). Aiempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 2. Potilaista 35 % oli refraktaareja (tauti eteni hoidon aikana tai 60 päivän sisällä viimeisimmästä hoidosta), ja tauti uusi 65 %:lla potilaista (tauti eteni 60 päivän jälkeen viimeisimmästä hoidosta). Aiempia hoitoja olivat kantasolusiirto (55 %), bortetsomibi (70 %), melfalaani (65 %), talidomidi (48 %) ja lenalidomidi (6 %).

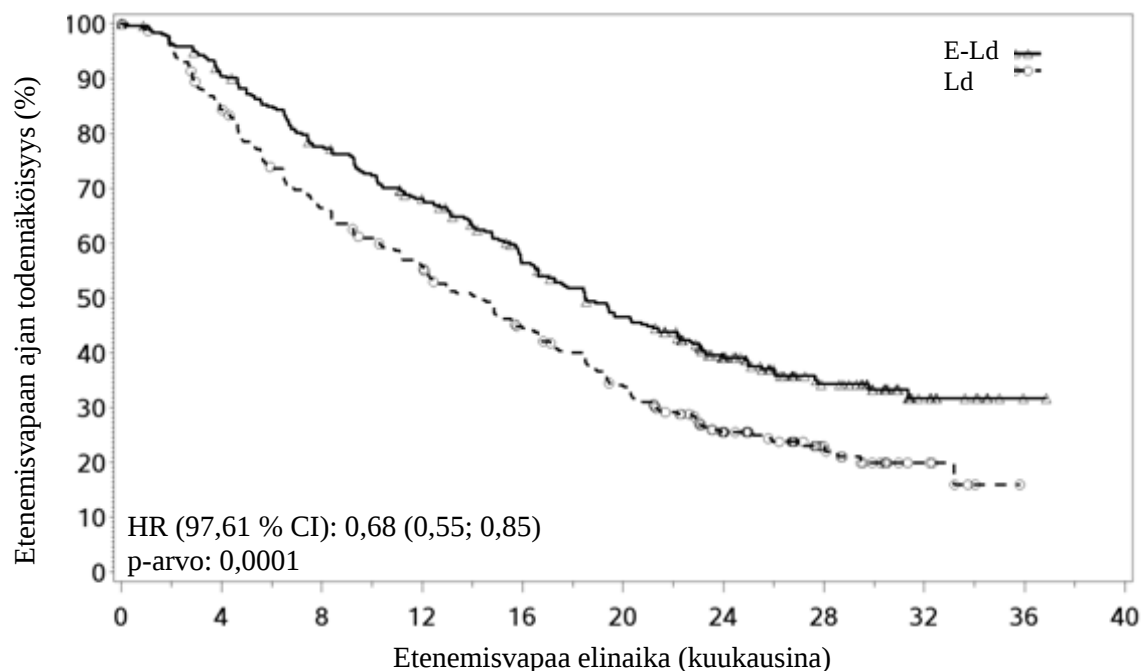
Ensisijaiset päätetapahtumat eli riskisuhteen perusteella arvioitu etenemisvapaa elinaika (PFS) ja kokonaisvasteisuus (ORR) määritettiin sokkoutetun riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arviointien perusteella. Tulokset tehon suhteen esitetään taulukossa 8 sekä kuvassa 1. Hoitosyklien mediaanimäärä oli Empliciti-valmistetta saaneessa tutkimushaarassa 19 ja vertailevassa tutkimushaarassa 14.

Toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS), jonka ennalta suunniteltu loppuanalyysi oli suoritettava vähintään 427 kuolemantapauksen jälkeen.

**Taulukko 8: Tutkimuksen CA204004 tehoa koskevat tulokset**

|                                                   | E-Ld<br>N = 321                                                                                                                                                                                                                                                           | Ld<br>N = 325           |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>PFS (ITT)</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |
| Riskisuhde [97,61 % CI]                           | 0,68 [0,55—0,85]                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |
| Ositetun log-rank-testin p-arvo <sup>a</sup>      | 0,0001                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |
| Yhden vuoden PFS-arvo (%) [95 % CI]               | 68 [63, 73]                                                                                                                                                                                                                                                               | 56 [50, 61]             |
| Kahden vuoden PFS-arvo (%) [95 % CI]              | 39 [34, 45]                                                                                                                                                                                                                                                               | 26 [21, 31]             |
| Kolmen vuoden PFS-arvo <sup>b</sup> (%) [95 % CI] | 23 [18, 28]                                                                                                                                                                                                                                                               | 15 [10, 20]             |
| PFS-mediaani kuukausina [95 % CI]                 | 18,5 [16,5, 21,4]                                                                                                                                                                                                                                                         | 14,3 [12,0, 16,0]       |
| <b>Vaste</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |
| Kokonaisvaste (ORR) <sup>c</sup> n (%) [95 % CI]  | 252 (78,5) [73,6; 82,9]                                                                                                                                                                                                                                                   | 213 (65,5) [60,1; 70,7] |
| p-arvo <sup>d</sup>                               | 0,0002                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |
| Täydellinen vaste (CR + sCR) <sup>e</sup> n (%)   | 14 (4,4) <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     | 24 (7,4)                |
| Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) n (%)       | 91 (28,3)                                                                                                                                                                                                                                                                 | 67 (20,6)               |
| Osittainen vaste (RR/PR) n (%)                    | 147 (45,8)                                                                                                                                                                                                                                                                | 122 (37,5)              |
| Yhdistetyt vasteet (CR+sCR+VGPR) n (%)            | 105 (32,7)                                                                                                                                                                                                                                                                | 91 (28,0)               |
| <b>Kokonaiseloonjääminen (OS)<sup>g</sup></b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |
| Riskisuhde [95,4 % CI]                            | 0,82 [0,68; 1,00]                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |
| Ositetun log-rank-testin p-arvo                   | 0,0408 <sup>h</sup>                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |
| OS-mediaani kuukausina [95 % CI]                  | 48,30 [40,34; 51,94]                                                                                                                                                                                                                                                      | 39,62 [33,25; 45,27]    |
| <sup>a</sup>                                      | p-arvo perustuen B2-mikroglobuliineilla (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l), aiempien hoitojen lukumäärällä (1 vs. 2 tai 3) ja aiemmalla immunomodulatorisella hoidolla (ei lainkaan vs. aiempi talidomidi vs. muu hoito) ositettuun log-rank-testiin.                            |                         |
| <sup>b</sup>                                      | Kolmen vuoden PFS-arvon etukäteen määritelty analyysi suoritettiin perustuen 33 kuukauden minimiseuranta-aikaan.                                                                                                                                                          |                         |
| <sup>c</sup>                                      | EMBT-kriteeri (European Group for Blood and Marrow Transplantation).                                                                                                                                                                                                      |                         |
| <sup>d</sup>                                      | p-arvo perustuen B2-mikroglobuliineilla (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l), aiempien hoitojen lukumäärällä (1 vs. 2 tai 3) ja aiemmalla immunomodulatorisella hoidolla (ei lainkaan vs. aiempi talidomidi vs. muu hoito) ositettuun Cochran–Mantel–Haenszelin khi-neliö-testiin. |                         |
| <sup>e</sup>                                      | Täydellinen vaste (CR) + täydellinen vaste lisäehdoin (sCR).                                                                                                                                                                                                              |                         |
| <sup>f</sup>                                      | Täydellisen vasteen määrät Empliciti-ryhmässä saatetaan aliarvioida, sillä elotutsumabin monoklonaalinen vasta-aine aiheuttaa häiriötä immunofiksaatioissa ja seerumin proteiinien elektroforeesissa.                                                                     |                         |
| <sup>g</sup>                                      | Etukäteen määritelty kokonaiselinajan (OS) loppuanalyysi suoritettiin vähintään 427 kuolemantapauksen ja 70,6 kuukauden minimiseuranta-ajan perusteella.                                                                                                                  |                         |
| <sup>h</sup>                                      | Kokonaiselinajan loppuanalyysi täytti protokollassa määritetyn tilastollisen merkitsevyyden rajan (p ≤ 0,046).                                                                                                                                                            |                         |
| CI: luottamusväli                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |

**Kuva 1: CA204004, etenemisvapaa elinaika**



Riskissä olevien potilaiden määrä

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

Havaitut etenemisvapaan elinajan paranemiset olivat yhdenmukaisia kaikissa alaryhmissä eivätkä ne olleet iästä (< 65 vs. ≥ 65), riskitilasta, sytogeenisista kategorioista del 17p tai t(4;14), ISS-riskiluokasta, aiempien hoitojen lukumäärästä, aiemmasta immunomodulatorisesta altistumisesta, aiemmasta altistumisesta bortetsomibille, taudin uusiutumisesta, vasteen puuttumisesta tai munuaisten toiminnasta riippuvaisia, ks. taulukko 9.

**Taulukko 9: CA204004, alaryhmien tehoa koskevat tulokset**

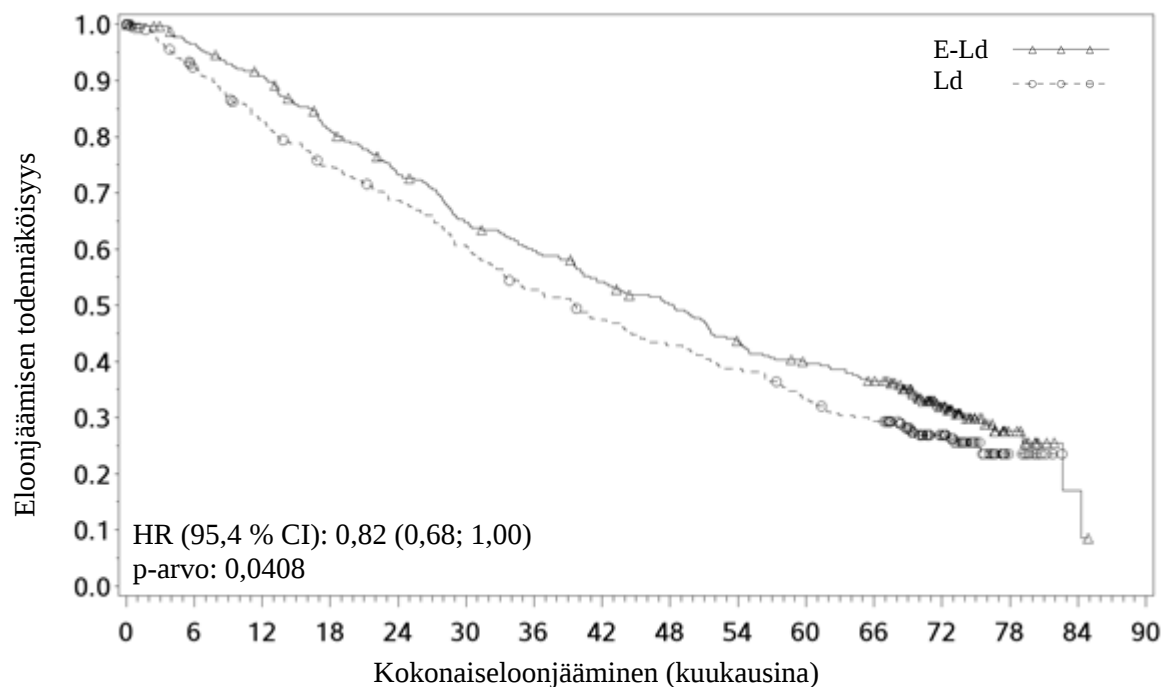
| Alaryhmän kuvaus              | E-Ld<br>N = 321<br>PFS-mediaani<br>kuukausina<br>[95 % CI] | Ld<br>N = 325<br>PFS-mediaani<br>kuukausina<br>[95 % CI] | HR [95 % CI]      |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Ikä</b>                    |                                                            |                                                          |                   |
| < 65 vuotta                   | 19,4 [15,9, 23,1]                                          | 15,7 [11,2, 18,5]                                        | 0,74 [0,55, 1,00] |
| ≥ 65 vuotta                   | 18,5 [15,7, 22,2]                                          | 12,9 [10,9, 14,9]                                        | 0,64 [0,50, 0,82] |
| <b>Riskitekijät</b>           |                                                            |                                                          |                   |
| Korkea riski                  | 14,8 [9,1, 19,6]                                           | 7,2 [5,6, 11,2]                                          | 0,63 [0,41, 0,95] |
| Vakioriski                    | 19,4 [16,5, 22,7]                                          | 16,4 [13,9, 18,5]                                        | 0,75 [0,59, 0,94] |
| <b>Sytogeeninen kategoria</b> |                                                            |                                                          |                   |
| del17p todettu                | 19,6 [15,8; NE]                                            | 14,9 [10,6, 17,5]                                        | 0,65 [0,45, 0,93] |
| del17p ei todettu             | 18,5 [15,8, 22,1]                                          | 13,9 [11,1, 16,4]                                        | 0,68 [0,54, 0,86] |
| t(4;14) todettu               | 15,8 [8,4, 18,4]                                           | 5,5 [3,1, 10,3]                                          | 0,55 [0,32, 0,98] |
| t(4;14) ei todettu            | 19,6 [17,0, 23,0]                                          | 14,9 [12,4, 17,1]                                        | 0,68 [0,55, 0,84] |

| Alaryhmän kuvaus                             | E-Ld<br>N = 321<br>PFS-mediaani<br>kuukausina<br>[95 % CI] | Ld<br>N = 325<br>PFS-mediaani<br>kuukausina<br>[95 % CI] | HR [95 % CI]      |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>ISS-riskiluokka</b>                       |                                                            |                                                          |                   |
| 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] |
| <b>Aiemmat hoidot</b>                        |                                                            |                                                          |                   |
| Aiemmat hoitolinjat = 1                      | 18,5 [15,8, 20,7]                                          | 14,5 [10,9, 17,5]                                        | 0,71 [0,54, 0,94] |
| Aiemmat hoitolinjat = 2 or 3                 | 18,5 [15,9, 23,9]                                          | 14,0 [11,1, 15,7]                                        | 0,65 [0,50, 0,85] |
| Aiempi talidomidiaaltistus                   | 18,4 [14,1, 23,1]                                          | 12,3 [9,3, 14,9]                                         | 0,61 [0,46, 0,80] |
| Ei aiempaa immunomodulatorista altistumista  | 18,9 [15,8, 22,2]                                          | 17,5 [13,0, 20,0]                                        | 0,78 [0,59, 1,04] |
| Aiempi bortetsomibiaaltistus                 | 17,8 [15,8, 20,3]                                          | 12,3 [10,2, 14,9]                                        | 0,67 [0,53, 0,84] |
| Ei aiempaa bortetsomibiaaltistusta           | 21,4 [16,6; NE]                                            | 17,5 [13,1, 21,3]                                        | 0,70 [0,48, 1,00] |
| <b>Hoitovaste</b>                            |                                                            |                                                          |                   |
| Uusinut                                      | 19,4 [16,6, 22,2]                                          | 16,6 [13,0, 18,9]                                        | 0,75 [0,59, 0,96] |
| Refraktääri                                  | 16,6 [14,5, 23,3]                                          | 10,4 [6,6, 13,3]                                         | 0,55 [0,40, 0,76] |
| <b>Munuaistoiminta</b>                       |                                                            |                                                          |                   |
| Lähtötilanne kreatiinipuhdistuma < 60 mL/min | 18,5 [14,8, 23,3]                                          | 11,7 [7,5, 17,4]                                         | 0,56 [0,39, 0,80] |
| Lähtötilanne CrCl ≥ 60 mL/min                | 18,5 [15,9, 22,2]                                          | 14,9 [12,1, 16,7]                                        | 0,72 [0,57, 0,90] |

Empliciti-valmisteen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneilla yhden vuoden kokonaiselinaika oli 91 %, kahden vuoden 73 %, kolmen vuoden 60 %, neljän vuoden 50 % ja viiden vuoden 40 %, kun vastaavasti pelkkää lenalidomidia ja deksametasonia saaneilla yhden vuoden kokonaiselinaika oli 83 %, kahden vuoden 69 %, kolmen vuoden 53 %, neljän vuoden 43 % ja viiden vuoden 33 % (ks. taulukko 2).

Etukäteen suunniteltu kokonaiselinajan (OS) loppuanalyysi suoritettiin 212 kuolemantapauksen jälkeen E-Ld-tutkimushaarassa ja 225 kuolemantapauksen jälkeen Ld-tutkimushaarassa. Minimiseuranta-aika oli 70,6 kuukautta. E-Ld-tutkimushaaran potilaiden kokonaiselinajassa havaittiin tilastollisesti merkitsevä hyöty Ld-tutkimushaaran potilaisiin verrattuna. Kokonaiselinajan mediaani E-Ld-tutkimushaarassa oli 48,30 kuukautta ja Ld-tutkimushaarassa 39,62 kuukautta. E-Ld-tutkimushaaran potilaiden kuolemanriski pieneni 18 % Ld-tutkimushaaran potilaisiin verrattuna (HR = 0,82; 95,4 %:n luottamusväli: 0,68, 1,00; p-arvo = 0,0408). Katso taulukko 8 ja kuva 2.

Kuva 2: CA204004, kokonaiseloonjääminen



Riskissä olevien potilaiden määrä

|      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 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-valmisteen, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä (CA204125)

Satunnaistetussa avoimessa CA204125-tutkimuksessa arvioitiin Empliciti-valmisteen, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmän (E-Pd) tehoa ja turvallisuutta uusiutunutta ja/tai refraktaarista multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien lenalidomidi ja proteasomin estäjä (PI) ja joilla sairaus eteni viimeisimmän hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa sen jälkeen. Potilaiden sairaus oli refraktaarinen, jos se eteni lenalidomidin ja PI:n yhdistelmähoidon aikana tai 60 päivän kuluessa sen jälkeen ja viimeisimmän hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa sen jälkeen, tai uusiutunut ja refraktaarinen, jos potilaat olivat saaneet ainakin osittaisen vasteen edelliseen lenalidomidin ja PI:n yhdistelmähoidon, mutta heidän sairautensa eteni 6 kuukauden kuluessa ja heille kehittyi etenevä tauti viimeisimmän hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa sen lopettamisen jälkeen. Tutkimukseen (E-Pd) ei otettu mukaan potilaita, joilla oli asteen 2 tai vakavampi perifeerinen neuropatia.

Yhteensä 117 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan hoitoa: 60 potilasta sai elotutsumabia yhdistettynä pomalidomidiin ja deksametasoniin (E-Pd), ja 57 potilasta sai pomalidomidia ja deksametasonia (Pd). Hoitoa annettiin neljän viikon sykleissä (28 päivän sykli), kunnes tauti eteni tai ilmentyi ei-hyväksyttävää toksisuutta. Elotutsumabia annettiin viikoittain 10 mg/painokg laskimoon kahden ensimmäisen syklin ajan ja sen jälkeen 20 mg/painokg neljän viikon välein.

Deksametasonia annettiin päivinä 1, 8, 15 ja 22 joka syklissä. Niinä viikkoina, kun Empliciti infusoitiin, deksametasoni annosteltiin ennen Empliciti-valmistetta jaettuina annoksina: ≤ 75-vuotiaille tutkittaville 28 mg suun kautta ja 8 mg laskimoon ja > 75-vuotiaille tutkittaville 8 mg suun kautta ja 8 mg laskimoon. Niinä viikkoina, kun Empliciti-valmistetta ei infusoitu, sekä kontrolliryhmässä deksametasonia annettiin ≤ 75-vuotiaille tutkittaville 40 mg suun kautta ja > 75-vuotiaille tutkittaville 20 mg suun kautta. Tuumorivaste arvioitiin neljän viikon välein.

Demografiset piirteet ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset tutkimuksen hoitohaarojen välillä. Mediaani-ikä oli 67 vuotta (vaihteluväli 36–81 vuotta); 62 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. 57 % potilaista oli miehiä. Potilaista valkoihoisia oli 77 %, aasialaisia 21 % ja mustaihoisia 1 %. International Staging System (ISS) -riskiluokkaan I kuului 50 %, luokkaan II 38 % ja luokkaan III 12 % potilaista. FISH-menetelmällä määritetyistä kromosomipoikkeavuuksista del 17p esiintyi 5 %:lla, t(4;4) esiintyi 11 %:lla ja t(14;16) esiintyi 7 %:lla. Yhdellätoista (9,4 %) potilaalla oli suuren

riskin myelooma. Aiempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 3. 87 % potilaista oli refraktaareja lenalidomidille, 80 % oli refraktaareja PI:lle ja 70 % oli refraktaareja sekä lenalidomidille että PI:lle. Aiempia hoitoja olivat kantasolusiirto (55 %), bortetsomibi (100 %), lenalidomidi (99 %), sykofosfamidi (66 %), melfalaani (63 %), karfiltsomibi (21 %), iksatsomibi (6 %) ja daratumumabi (3 %).

Hoitosykliden mediaanimäärä oli E-Pd-tutkimushaarassa 9 ja Pd-tutkimushaarassa 5.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS) muokatuilla International Myeloma Working Group -työryhmän (IMWG) kriteereillä arvioituna. Etenemisvapaan elinajan (PFS) mediaani hoitoaikaan mukaisessa ITT-populaatiossa oli 10,25 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,59; ei arvioitavissa (non-estimable, NE)) E-Pd-tutkimushaarassa ja 4,67 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,83; 7,16) Pd-tutkimushaarassa. Myös IRC (riippumaton arviointikomitea) arvioi etenemisvapaan elinajan ja kokonaisvasteosuuden.

Etenemisvapaan elinajan (PFS) tulokset tutkijan ja IRC:n arvioimina on esitetty taulukossa 10 (minimiseura-aika 9,1 kuukautta). Kuvassa 3 on esitetty tutkijan arvioima etenemisvapaa elinaika Kaplan–Meier-kuvaajana.

**Taulukko 10: CA204125, etenemisvapaa elinaika ja kokonaisvaste**

|                                                  | Tutkijan arvioima         |                           | IRC-arviointi <sup>f</sup> |                           |
|--------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                                  | E-Pd<br>N = 60            | Pd<br>N = 57              | E-Pd<br>N = 60             | Pd<br>N = 57              |
| <b>PFS (ITT)</b>                                 |                           |                           |                            |                           |
| Riskisuhde [95 % CI]                             | 0,54 [0,34, 0,86]         |                           | 0,51 [0,32, 0,82]          |                           |
| Ositetun log-rank-testin p-arvo <sup>a</sup>     | 0,0078                    |                           | 0,0043                     |                           |
| PFS-mediaani kuukausina [95 % CI]                | 10,25<br>[5,59, NE]       | 4,67<br>[2,83 7,16]       | 10,25<br>[6,54, NE]        | 4,70<br>[2,83, 7,62]      |
| <b>Vaste</b>                                     |                           |                           |                            |                           |
| Kokonaisvaste (ORR) <sup>b</sup> n (%) [95 % CI] | 32 (53,3)<br>[40,0, 66,3] | 15 (26,3)<br>[15,5, 39,7] | 35 (58,3)<br>[44,9, 70,9]  | 14 (24,6)<br>[14,1, 37,8] |
| p-arvo <sup>c</sup>                              | 0,0029                    |                           | 0,0002                     |                           |
| Täydellinen vaste (CR + sCR) <sup>d</sup> n (%)  | 5 (8,3) <sup>e</sup>      | 1 (1,8)                   | 0 (0,0) <sup>e</sup>       | 0 (0,0)                   |
| Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) n (%)      | 7 (11,7)                  | 4 (7,0)                   | 9 (15,0)                   | 5 (8,8)                   |
| Osittainen vaste (RR/PR) n (%)                   | 20 (33,3)                 | 10 (17,5)                 | 26 (43,3)                  | 9 (15,8)                  |
| Yhdistetyt vasteet (CR+sCR+VGPR) n (%)           | 12 (20,0)                 | 5 (8,8)                   | 9 (15,0)                   | 5 (8,8)                   |

<sup>a</sup> p-arvo perustuen taudin asteella tutkimuksen sisäänottovaiheessa (International Staging System I–II vs III) ja aiempien hoitolinjojen lukumäärällä (2–3 vs ≥ 4) randomointivaiheessa ositettuun log-rank-testiin.

<sup>b</sup> muokatut International Myeloma Working Group -työryhmän (IMWG) kriteerit.

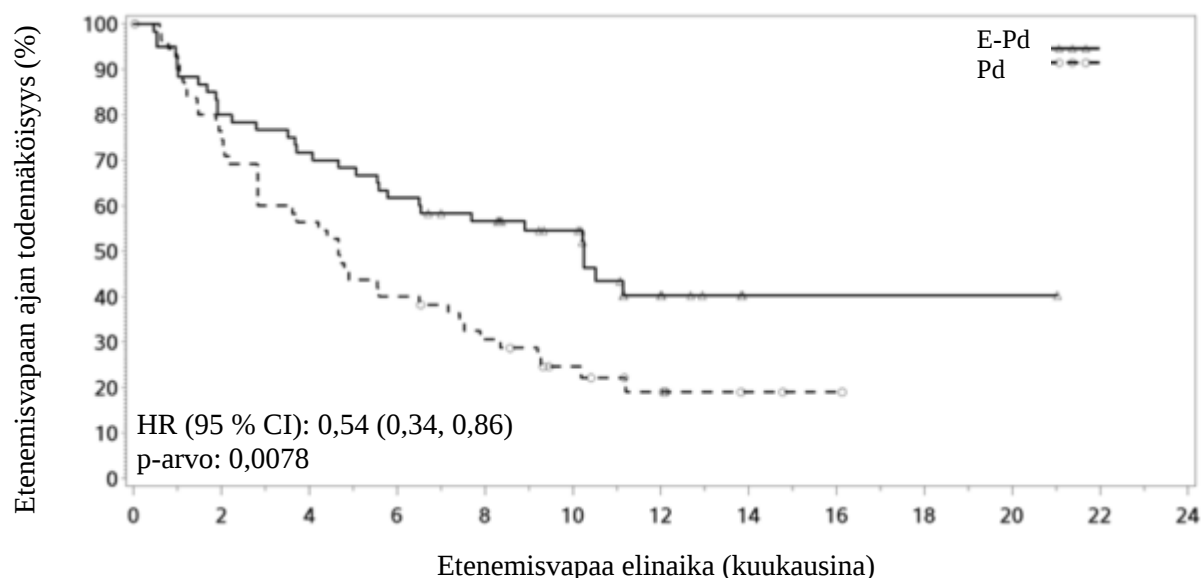
<sup>c</sup> p-arvo perustuen taudin asteella tutkimuksen sisäänottovaiheessa (International Staging System I–II vs III) ja aiempien hoitolinjojen lukumäärällä (2–3 vs ≥ 4) randomointivaiheessa ositettuun Cochran–Mantel–Haenszelin chi-neliö-testiin.

<sup>d</sup> Täydellinen vaste (CR) + täydellinen vaste lisäehdoin (sCR).

<sup>e</sup> Täydellisen vasteen määrät Empliciti-ryhmässä saatetaan aliarvioida, sillä elotutsumabin monoklonaalinen vasta-aine aiheuttaa häiriötä immunofiksatiiossa ja seerumin proteiinien elektroforeesissa.

<sup>f</sup> IRC-arviointi tehtiin jälkikäteen post-hoc-analyysinä. NE: ei arvioitavissa

**Kuva 3: CA204125, etenemisvapaa elinaika tutkijan määrittelemänä**



Riskissä olevien potilaiden määrä

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

Etenemisvapaa elinaika (PSF) tutkijan arviomana analysoitiin hoitoaikkeen mukaisesta ITT-populaatiosta useassa eri alaryhmässä, mukaan lukien ikä (< 65 vs. ≥ 65), rotu, ISS-luokka, aiemmat hoidot, siirrännäiset, riskiluokka, ECOG-status, kreatiniinipuhdistuma ja sytokiinien poikkeavuudet. Etenemisvapaa elinaika (PFS) oli yleisesti yhdenmukainen eri hoitoryhmien hoitoaikkeen mukaisessa ITT-populaatiossa havaittujen PFS-lukujen kanssa riippumatta arvioidusta alaryhmästä. Kuitenkin tuloksiin on suhtauduttava varauksella, koska eri alaryhmien hyvin vähäinen potilasmäärä hankaloitti vaikutuksen yhdenmukaisuuden arviointia ryhmissä.

Kokonaiselinaika (OS) oli tutkimuksen tärkein toissijainen päätetapahtuma. Etukäteen suunniteltu kokonaiselinajan loppuanalyysi suoritettiin vähintään 78 kuolemantapauksen jälkeen. Minimiseuranta-aika oli 45,0 kuukautta. Loppuanalyysin kokonaiselinajatulokset olivat tilastollisesti merkitseviä. E-Pd tutkimushaaran potilaiden kokonaiselinajassa havaittiin merkitsevä pidentyminen Pd-tutkimushaaran potilaisiin verrattuna (HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli: 0,37, 0,93; p-arvo 0,0217). E-Pd-haaran potilaiden kuolemanriski oli 41 % pienempi. Tulokset tehon suhteen on esitetty taulukossa 11 sekä kuvassa 4.

**Taulukko 11: CA204125, kokonaiselinajan tulokset**

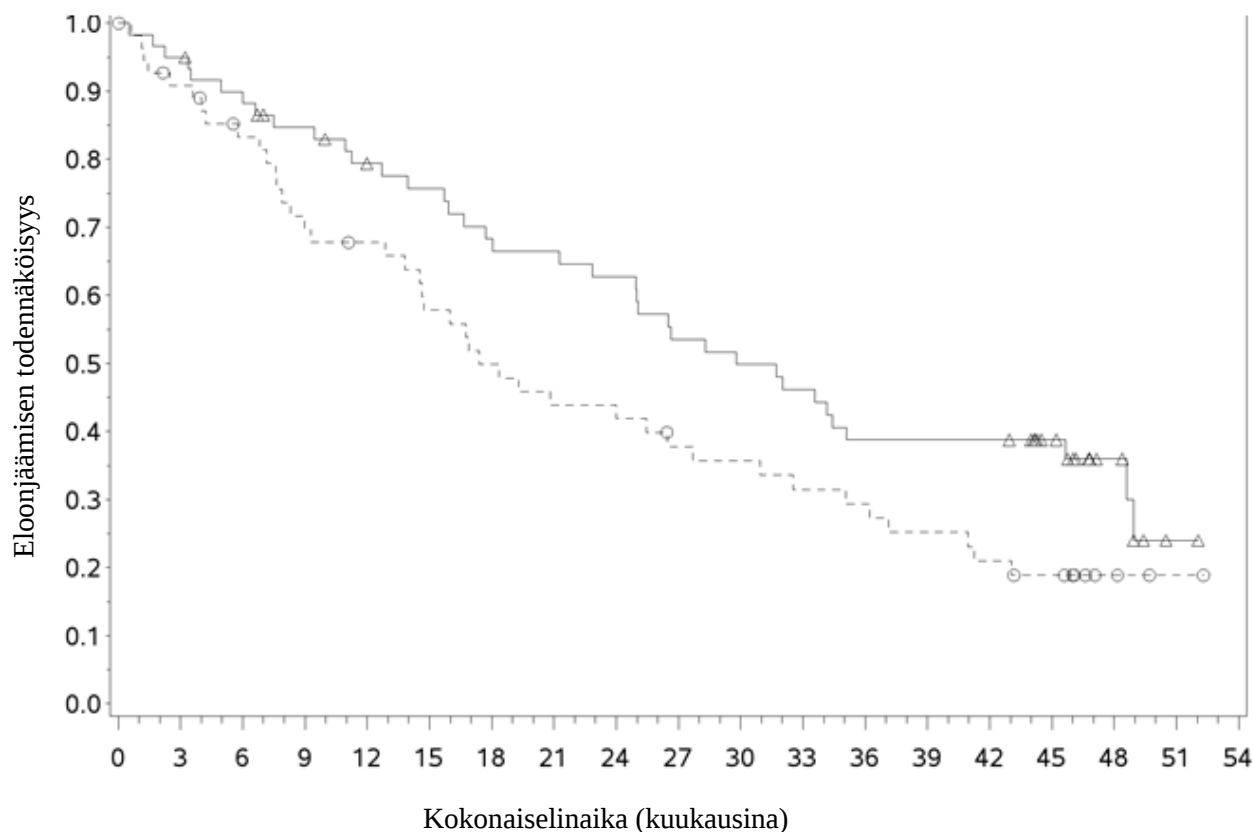
|                                  | E-Pd<br>N = 60       | Pd<br>N = 57         |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Kokonaiselinaika (OS)**</b>   |                      |                      |
| Riskisuhde [95 % CI]             | 0,59 [0,37; 0,93]    |                      |
| Ositetun log-rank-testin p-arvo* | 0,0217***            |                      |
| OS-mediaani kuukausina [95 % CI] | 29,80 [22,87; 45,67] | 17,41 [13,83; 27,70] |

\* p-arvo perustuen taudin asteella tutkimuksen sisäänottovaiheessa (International Staging System I–II vs III) ja aiempien hoitolinjojen lukumäärällä (2–3 vs ≥ 4) randomointivaiheessa ositettuun log-rank-testiin.

\*\* Etukäteen määritelty kokonaiselinajan loppuanalyysi suoritettiin vähintään 78 kuolemantapauksen perusteella (45,0 kuukauden minimiseuranta-aika).

\*\*\* Kokonaiselinajan loppuanalyysin p-arvo alitti etukäteen määritellyn tilastollisen merkitsevyyden alfarajan ( $p \leq 0,20$ ) sekä tiukemman p-arvorajan 0,05.

**Kuva 4: CA204125, kokonaiselinaika**



—△— E-Pd (tapaukset: 37/60), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 29,80 (22,87, 45,67)  
 ---○--- Pd (tapaukset: 41/57), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 17,41 (13,83, 27,70)  
 E-Pd vs Pd – riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,59 (0,37, 0,93)  
 80 %:n luottamusväli: 0,59 (0,44, 0,79), p-arvo: 0,0217

Mukautettu alfaso = 0,2.

Symbolit edustavat sensuroituja havaintoja.

Ryhmitelty taudin asteella tutkimuksen sisäänottovaiheessa (International Staging System I–II vs III) ja aiempien hoitolinjojen lukumäärällä (2–3 vs  $\geq 4$ ) randomointivaiheessa.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto ei vaadi kaikkien alajoukkojen tuloksia multippelin myelooman hoitoa pediatrisilla potilailla käsitelleestä tutkimuksesta (lisätietoja käytöstä pediatrisilla potilailla, ks. kohta 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Elotutsumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla.

Elotutsumabin farmakokinetiikka on epälineaarinen, ja sen puhdistuma pienenee, kun annos nousee 0,5–20 mg/painokg:aan.

#### Imeytyminen

Elotutsumabi annostellaan laskimoon, joten se on välittömästi biologisesti täysin käytettävissä.

### Jakautuminen

Elotutsumabin keskimääräinen geometrinen jakautumistilavuus suositellulla annostusohjeella yhdistelmähoidossa lenalidomidin/deksametasonin kanssa on vakaassa tilassa 5,7 l (variaatiokerroin (CV): 23 %) ja pomalidomidin/deksametasonin kanssa vakaassa tilassa 5,6 l (CV: 21 %).

### Biotransformaatio

Elotutsumabin aineenvaihduntatietä ei ole kuvattu. Elotutsumabi on monoklonaalinen IgG-vasta-aine, jonka oletetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisissa prosesseissa.

### Eliminaatio

Elotutsumabin geometrisen kokonaispuhdistuman keskiarvo on 10 mg/painokg:n annoksella (yhdistelmähoidossa lenalidomidin ja deksametasonin kanssa) vakaassa tilassa 0,194 l/vuorokausi (CV: 62,9 %). Elotutsumabin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidon tai elotutsumabin, pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidon loppuessa elotutsumabin pitoisuudet pienenevät 3 kuukaudessa noin 3 %:iin (washout noin 97 %, arvioituna viiden puoliintumisajan kuluessa) populaatiossa ennustetun seerumin vakaan tilan enimmäispitoisuudesta.

### Eriyisryhmät

440 potilaalla tehtyjen populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella elotutsumabin puhdistuma lisääntyy ruumiinpainon mukana, mikä tukee painoon perustuvaa annosta. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella seuraavilla tekijöillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta elotutsumabin puhdistumaan: ikä, sukupuoli, rotu, laktaattidehydrogenaasi (LDH) lähtötilanteessa, albumiini, munuaisten vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ja yhtäaikaisten lenalidomin/deksametasonin tai pomalidomidin/deksametasonin anto. Elotutsumabin kohdevälitteinen puhdistuma lisääntyi seerumin M-proteiinin pitoisuuden kasvaessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Avoin tutkimus (CA204007) arvioi elotutsumabin farmakokinetiikkaa yhdessä lenalidomidin sekä deksametasonin kanssa multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla oli vaihtelevan tasoinen munuaisten vajaatoiminta (luokittelu kreatiniinipuhdistuman CrCl-arvoihin perustuen). Elotutsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min; n = 8), potilailla joilla oli vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellyttänyt dialyysia (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min; n = 9), ja potilailla, joilla oli dialyysia vaativa loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min; n = 9). Elotutsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (ei dialyysia tai dialyysi) ja niiden, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Empliciti on monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka pääasiassa puhdistuu katabolisesti. Siksi maksan vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta sen puhdistumaan. Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Empliciti-valmisteen puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (TB ULN-arvon ylärajalla tai sitä matalampi ja ASAT korkeampi kuin ULN tai TB alle 1–1,5-kertainen ULN-arvoon tai mihin tahansa ASAT-arvoon verrattuna; n = 33). Empliciti-valmisteen puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ja niiden, joilla maksan toiminta oli normaali. Elotutsumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen (TB yli 1,5–3 kertainen ULN-arvoon tai mihin tahansa ASAT-arvoon verrattuna) tai vaikea-asteinen (TB yli 3-kertainen ULN-arvoon tai mihin tahansa ASAT-arvoon verrattuna) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Elotutsumabi tunnistaa vain ihmisperäisen SLAMF7-proteiinin. Koska elotutsumabi ei tunnistaa ei-ihmisperäisiä SLAMF7-proteiineja, *in vivo* -turvallisuustiedot eläinkokeista ovat irrelevantteja. Samasta syystä ei ole tietoja elotutsumabin karsinogeenisuudesta eläimillä eikä hedelmällisyys- tai sikiötoksisuustutkimuksia ole tehty. Ei-kliiniset turvallisuustiedot koostuvat pääosin rajoitetuista

*in vitro* -tutkimuksista ihmisluilla/-kudoksella, tutkimuksissa ei tullut ilmi turvallisuuteen liittyviä löytöjä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkaroosi  
Natriumsitraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Polysorbaatti 80 (E433)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton injektiopullo  
4 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen  
Käyttökuntoon saatettu liuos tulee välittömästi siirtää injektiopullosta infuusiopussiin.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste pitäisi käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa valolta suojattuna. Käyttökuntoon saatettua tai laimennettua liuosta ei saa pakastaa. Infuusionestettä voi säilyttää 24 tunnista korkeintaan 8 tuntia 20–25 °C:ssa huoneenvalossa. Tämä 8 tunnin jakso sisältää valmisteen annosteluajan.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).  
Ei saa jäätymä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

20 ml tyyppin I lasipullo, joka sisältää 300 mg tai 400 mg elotutsumabia, suljettu harmaalla butyyylitulpalla ja alumiinisulkimella, jossa on kääntämällä irrotettava polypropyleenikorkki. Kääntämällä irrotettava korkki on 300 mg:n pakkauksessa luonnonvalkoinen ja 400 mg:n pakkauksessa sininen.  
Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Annoksen laskeminen  
Laske annos (mg) ja määritä annosta (10 mg/kg tai 20 mg/kg) varten tarvittavien injektiopullojen määrä potilaan painoon perustuen. Kokonaisannosta varten saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullo Empliciti-valmistetta.

- Elotutsumabin kokonaisannos on milligrammoina vastaava kuin potilaan paino kiloina kerrottuna elotutsumabin annoksella (10 tai 20 mg/kg, ks. kohta 4.2).

#### Injektiopullon käyttökuntoon saattaminen

Saata jokainen Empliciti-pullo aseptisesti käyttökuntoon, käytä oikeankokoista ruiskua ja koon 18 tai pienempää neulaa, ks. taulukko 12. Injektionesteisiin käytettävän veden annostelun yhteydessä saattaa normaalisti ilmetä lievää takaisinvirtausta.

**Taulukko 12: Ohjeet käyttökuntoon saattamiseksi**

| <b>Vahvuus</b>         | <b>Käyttökuntoon saattamiseksi tarvittava injektionesteisiin käytettävä vesi</b> | <b>Käyttökuntoon saatetun Empliciti-valmisteen lopullinen tilavuus injektiopullossa (sis. korvautuneen kuiva-aineen tilavuus)</b> | <b>Pitoisuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen</b> |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 300 mg:n injektiopullo | 13,0 ml                                                                          | 13,6 ml                                                                                                                           | 25 mg/ml                                           |
| 400 mg:n injektiopullo | 17,0 ml                                                                          | 17,6 ml                                                                                                                           | 25 mg/ml                                           |

Pidä injektiopulloa pystyasennossa ja pyöritä sitä, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenesi liuokseen. Käännä sen jälkeen pulloa ylösalaisin muutaman kerran, jotta pullon yläosassa tai tulpassa mahdollisesti oleva kuiva-aine liukenesi. Vältä voimakasta sekoittamista, ÄLÄ RAVISTA. Kuiva-aineen pitäisi liueta alle 10 minuutissa.

Kun kaikki kuiva-aine on täysin liuennut, anna liuoksen seistä 5–10 minuuttia. Käyttökuntoon saatettuna liuos on väritön tai kellertävä, kirkas tai erittäin opalisoiva. Empliciti pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa antaa.

#### Infuusionesteen valmistaminen

Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosi-injektionesteellä saadaksesi lopullisen pitoisuuden infuusiolle välille 1 mg/ml ja 6 mg/ml. Natriumkloridi-injektionesteen 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosi-injektionesteen 5 % tilavuus pitää säätää siten, ettei se millään Empliciti-annoksella ylitä 5 ml:aa/painokilo.

Laske tarvittavan liuottimen (joko natriumkloridi-injektioneste 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 %glukoosi-injektioneste) tilavuus (ml) valmistaaksesi potilaan infuusionesteen.

Ota laskettuun annokseen tarvittava määrä kustakin injektiopullostas, enintään 16 ml 400 mg:n pullostas ja 12 ml 300 mg:n pullostas. Jokainen injektiopullo on hieman ylitäytetty, jotta varmistetaan siitä saatava riittävä tilavuus.

Siirrä kaikista tarvittavista injektiopulloista saatavat potilaskohtaisen lasketun annoksen mukaiset määrät yhteen polyvinyylikloridista tai polyolefiinistä tehtyyn infuusiopussiin, joka sisältää lasketun määrän liuotinta. Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Empliciti on tarkoitettu vain kerta-annoksena annettavaksi. Käyttämättä jäänyt injektiopullon sisältö on hävitettävä.

#### Annostelu

Koko Empliciti-infuusio on annosteltava infuusiotarvikkeilla ja steriilillä, ei-pyrogeenisella, vähän proteiineja sitovalla suodattimella (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom) käyttäen automaattista infuusiopumppua.

Empliciti-infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa:

- PVC- ja polyolefiinisäiliöt
- PVC-infusiotarvikkeet
- polyeetterisulfoniset ja nailoniset linjasuodattimet, joiden huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

10 mg/painokg -annoksen Empliciti-infuusio on aloitettava infuusionopeudella 0,5 ml/min ja 20 mg/painokg -annoksen infuusio nopeudella 3 ml/min. Jos infuusio on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain taulukoiden 3 ja 4 mukaisesti (ks. kohta 4.2 Antotapa). Infuusionopeus ei saa ylittää 5 ml:aa/min.

Empliciti-infusioliuos tulee käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa valolta suojattuna. Käyttökuntoon saatettua tai laimennettua liuosta ei saa pakastaa. Infuusionestettä voi säilyttää 24 tunnista korkeintaan 8 tuntia 20–25°C:ssa huoneenvalossa. Tämä 8 tunnin jakso sisältää valmisteen annosteluajan.

#### Hävitäminen

Älä säilytä käyttämätöntä infusioliuosta uudelleenkäyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1088/001-002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. toukokuuta 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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  
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

#### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Empliciti 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
elotutsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg elotutsumabia.  
Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 25 mg/ml elotutsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sakkaroosi, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80 (E433).  
Lisätietoja, ks. pakkausseloste.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1088/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Empliciti 300 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
elotutsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg elotutsumabia.  
Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 25 mg/ml elotutsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sakkaroosi, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80 (E433).  
Lisätietoja, ks. pakkausseloste.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

300 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
i.v.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1088/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Empliciti 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
elotutsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg elotutsumabia.  
Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 25 mg/ml elotutsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sakkaroosi, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80 (E433).  
Lisätietoja, ks. pakkausseloste.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1088/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Empliciti 400 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
elotutsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektio pullo sisältää 400 mg elotutsumabia.  
Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 25 mg/ml elotutsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sakkaroosi, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80 (E433).  
Lisätietoja, ks. pakkausseloste.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

400 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
i.v.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1088/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Empliciti 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
**Empliciti 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**

elotutsumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Empliciti on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Empliciti-valmistetta
3. Miten Empliciti-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Empliciti-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Empliciti on ja mihin sitä käytetään**

Empliciti-valmisteen vaikuttava aine elotutsumabi on monoklonaalinen vasta-aine eli proteiini, joka on suunniteltu tunnistamaan ja kiinnittymään tiettyyn kohdeaineeseen ihmiskehossa. Elotutsumabi kiinnittyy kohdeproteiiniin nimeltä SLAMF7. SLAMF7-proteiinia on suurina määrinä myeloomasolujen sekä tiettyjen immuunisolujen (luonnollisten tappajasolujen) pinnalla. Kun elotutsumabi sitoutuu myeloomasoluissa tai luonnollisissa tappajasoluissa olevaan SLAMF7-proteiiniin, se aktivoi immuunijärjestelmäsi hyökkäämään myeloomasolujen kimppuun ja tuhoamaan ne.

Empliciti on tarkoitettu multippelin myelooman (luuydinsyöpä) hoitoon aikuisille. Empliciti annetaan sinulle yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa tai pomalidomidin ja deksametasonin kanssa. Multippeli myelooma on tiettyjen, plasmasoluiksi kutsuttujen valkosolujen syöpä. Nämä solut jakautuvat hallitsemattomasti ja kasaantuvat luuytimeen. Tämä johtaa luuston ja munuaisten vaurioon.

Empliciti-valmistetta käytetään, jos syöpäsairautesi hoitoon saamasi tietyt aiemmat hoidot eivät ole tehonneet tai syöpä on uusiutunut näiden hoitojen jälkeen.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Empliciti-valmistetta**

**Sinulle ei saa antaa Empliciti-valmistetta**

- jos olet allerginen elotutsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 "Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa"). Keskustele lääkärin kanssa jos olet epävarma.

**Varoitukset ja varotoimet**

**Infuusioon liittyvä reaktio**

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat jonkin kohdan 4 alussa luetellun infuusioon liittyvän reaktion. Nämä haittavaikutukset tulevat useimmiten ensimmäisen infuusion aikana tai sen jälkeen. Sinua seurataan näiden haittavaikutusten varalta infuusion aikana ja sen jälkeen.

Riippuen infuusioon liittyvien reaktioiden vakavuudesta saatat tarvita lisähoitoa komplikaatioiden estämiseksi ja oireiden lievittämiseksi tai Empliciti-hoitosi voidaan joutua keskeyttämään. Oireiden loputtua tai parannuttua infuusiota voidaan jatkaa hitaammin ja nopeuttaa sitä asteittain, jos oireet eivät palaa. Lääkäri voi päättää lopettaa Empliciti-hoidon, jos saat voimakkaan infuusioon liittyvän reaktion.

Saat infuusioon liittyvää reaktiota helpottavaa lääkitystä ennen jokaista Empliciti-infuusiota (ks. kohta 3 ”Miten Empliciti-valmistetta käytetään, Ennen jokaista infuusiota annettavat lääkkeet”).

Ennen kuin saat Empliciti-hoitoa, lue kaikkien Empliciti-valmisteen kanssa saamiesi lääkkeiden pakkausselosteiden varoitukset ja varotoimet saadaksesi tietoa näistä lääkkeistä. Käytettäessä lenalidomidia on kiinnitettävä erityistä huomiota raskaustesteihin ja ehkäisyvaatimuksiin (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).

### **Lapset ja nuoret**

Empliciti-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Empliciti**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

#### Naisille, jotka käyttävät Empliciti-valmistetta

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Empliciti-valmistetta raskausaikana, jollei lääkärisi ole sitä erityisesti suositellut. Empliciti-valmisteen vaikutuksia raskaana olevaan naiseen tai sikiölle koituvaa mahdollista vaaraa ei tunneta.

- Jos voit tulla raskaaksi, käytä tehokasta ehkäisyä Empliciti-hoidon aikana ja 120 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi Empliciti-hoidon aikana, kerro asiasta lääkärillesi.

Jos saat Empliciti-valmistetta yhdessä lenalidomidin tai pomalidomidin kanssa, sinun pitää noudattaa lenalidomidin tai pomalidomidin edellyttämää raskauden ehkäisyä (ks. lenalidomidin tai pomalidomidin pakkausseloste). **Lenalidomidi ja pomalidomidi voivat olla haitallisia syntymättömälle lapselle.**

Ei tiedetä erittykö elotutsumabi äidinmaitoon tai kohdistuuuko riskiä imetettävään lapseen. Elotutsumabin kanssa annetaan lenalidomidia tai pomalidomidia. Rintaruokinta on lopetettava lenalidomidin tai pomalidomidin käytön vuoksi.

#### Miehille, jotka käyttävät Empliciti-valmistetta

Kumppanisi raskauden välttämiseksi sinun on käytettävä kondomia Empliciti-hoidon aikana ja 180 vuorokautta sen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Empliciti-valmisteen ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Jos kuitenkin saat infuusioon liittyvän reaktion (kuumetta, vilunväristyksiä, korkeaa verenpainetta, ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”), älä aja autoa, pyöräile tai käytä koneita ennen kuin reaktio on lakannut.

### **Empliciti sisältää natriumia**

**Kerro lääkärille** ennen Empliciti-hoidon aloittamista, jos noudatat vähänatriumista (vähäsuolaista) ruokavaliota. Tämä lääkevalmiste sisältää 3,92 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 300 mg:n injektiopullo tai 5,23 mg natriumia per 400 mg:n injektiopullo. Tämä vastaa 0,2 %:a (300 mg:n injektiopullo) ja 0,3 %:a (400 mg:n injektiopullo) suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### 3. Miten Empliciti-valmistetta käytetään

#### Paljonko Empliciti-valmistetta annetaan

Sinulle annetun Empliciti-valmisteen määrä lasketaan ruumiinpainosi perusteella.

#### Miten Empliciti-valmistetta annetaan

Saat Empliciti-valmistetta kokeneiden terveydenhuollon ammattilaisten valvonnassa. Se annetaan laskimoon infuusiona (”tippana”) useiden tuntien aikana.

Empliciti-valmistetta annetaan 28 vuorokauden (4 viikon) pituisina hoitosykleinä yhdessä muiden multippelin myelooman hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Kun samaan aikaan annetaan lenalidomidia ja deksametasonia, Empliciti annetaan seuraavalla tavalla:

- Ensimmäisessä ja toisessa syklissä kerran viikossa päivinä 1, 8, 15 ja 22.
- Kolmannesta syklistä alkaen kerran kahdessa viikossa päivinä 1 ja 15.

Kun samaan aikaan annetaan pomalidomidia ja deksametasonia, Empliciti annetaan seuraavalla tavalla:

- Ensimmäisessä ja toisessa syklissä kerran viikossa päivinä 1, 8, 15 ja 22.
- Kolmannesta syklistä alkaen kerran neljässä viikossa päivänä 1.

Lääkäri jatkaa hoitoasi niin kauan kunnes tilasi paranee tai pysyy vakaana ja saamasi haittavaikutukset pysyvät siedettävänä.

#### Ennen jokaista infuusiota annettavat lääkkeet

Saat seuraavia lääkkeitä ennen jokaista Empliciti-infuusiota helpottamaan mahdollisia infuusioon liittyviä reaktioita:

- allergista reaktiota helpottavaa lääkettä (antihistamiinia)
- tulehdusta vähentävää lääkettä (deksametasoni)
- kipua ja kuumetta lievittävää lääkettä (parasetamoli)

#### Jos unohdat käyttää Empliciti-valmistetta

Empliciti-valmistetta käytetään muiden lääkkeiden kanssa multippelin myelooman hoitoon. Jos jonkin hoitoosi kuuluvan lääkkeen saaminen viivästyy, keskeytyy tai loppuu, lääkäri päättää miten hoitoasi jatketaan.

#### Jos saat enemmän Empliciti-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska Empliciti-valmistetta antaa terveysalan ammattilainen, on epätodennäköistä, että saisit sitä enemmän kuin sinun pitäisi. Siinä epätodennäköisessä tilanteessa, että olisit saanut liikaa Empliciti-valmistetta, lääkäri seuraa sinua haittavaikutusten varalta.

#### Jos lopetat Empliciti-valmisteen käytön

Hoitosi keskeyttäminen voi keskeyttää lääkkeen vaikutuksen. Älä keskeytä hoitoasi ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee haittavaikutuksista kanssasi ja selittää, millaisia hyötyjä ja riskejä hoitoon liittyy.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu elotutsumabilla tehtyjen kliinisten tutkimusten aikana:

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Empliciti-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”). **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos voit huonosti**

**infuusion aikana.** Alla on listattuna infuusioon liittyviin reaktioihin liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

- Kuume
- Vilunväristykset
- Korkea verenpaine

Myös muita oireita voi esiintyä. Lääkäri voi harkita Empliciti-infuusion hidastamista tai infuusion keskeyttämistä oireittesi helpottamiseksi.

#### **Muut haittavaikutukset**

##### **Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)**

- Kuume
- Kurkkukipu
- Keuhkokuume
- Painon lasku
- Pieni valkosolujen määrä
- Yskä
- Vilustuminen
- Päänsärky
- Ripuli
- Väsymys tai voimattomuus

##### **Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)**

- Rintakipu
- Verisuonitukkeuma (tromboosi)
- Kivulias, rakkulainen ihottuma (vyöruusu)
- Yöllinen hikoilu
- Mielialan vaihtelut
- Heikentynyt tunto, erityisesti iholle
- Allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- Suu- tai kurkkukipu

##### **Melko harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- Äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)

**Kerro heti lääkärille**, jos saat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista. Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Kerro lääkärille, jos saat haittavaikutuksia. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Empliciti-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu liuos tulee välittömästi siirtää injektiopullosta infuusiopussiin.

Laimentamisen jälkeen infuusio on saatettava loppuun 24 tunnin sisällä valmistamisesta. Valmiste on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C–8 °C) korkeintaan 24 tunnin ajan.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Empliciti sisältää**

- Vaikuttava aine on elotutsumabi.  
Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 300 mg tai 400 mg elotutsumabia.  
Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 25 mg/ml elotutsumabia.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat sakkaroosi, natriumsitraatti (ks. kohta 2 ”Empliciti sisältää natriumia”), sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80 (E433).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Empliciti kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten) on valkoinen tai melkein valkoinen kuiva-aine yhtenä palana tai muruina lasipullossa.

Empliciti on saatavilla yhden injektiopullon sisältävissä pakkauksissa.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  
[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

**България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: + 359 2 4942 480

[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com)**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

[medinfo.czech@bms.com](mailto:medinfo.czech@bms.com)**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

[medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

[informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com)**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

[infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

[medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

[medinfo.norway@bms.com](mailto:medinfo.norway@bms.com)**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

[informacja.medyczna@bms.com](mailto:informacja.medyczna@bms.com)**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

[portugal.medinfo@bms.com](mailto:portugal.medinfo@bms.com)**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

[medinfo.romania@bms.com](mailto:medinfo.romania@bms.com)**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600  
[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61  
[medicalinformation.italia@bms.com](mailto:medicalinformation.italia@bms.com)

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230  
[medinfo.finland@bms.com](mailto:medinfo.finland@bms.com)

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta: <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:****Empliciti-valmisteen valmistaminen ja annostelu****Annoksen laskeminen**

Laske annos (mg) ja määritä annosta (10 mg/kg tai 20 mg/kg) varten tarvittavien injektioipullojen määrä potilaan painoon perustuen. Kokonaisannosta varten saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektioipullo Empliciti-valmistetta.

- Elotutsumabin kokonaisannos on milligrammoina vastaava kuin potilaan paino kiloina kerrottuna elotutsumabin annoksella (10 tai 20 mg/kg).

**Injektioipullon käyttökuntoon saattaminen**

Saata jokainen Empliciti-pullo aseptisesti käyttökuntoon, käytä oikeankokoista ruiskua ja koon 18 tai pienempää neulaa, ks. taulukko 1. Injektionesteisiin käytettävän veden annostelun yhteydessä saattaa normaalisti ilmetä lievää takaisinvirtausta.

**Taulukko 1: Ohjeet käyttökuntoon saattamiseksi**

| Vahvuus                 | Käyttökuntoon saattamiseksi tarvittava injektionesteisiin käytettävä vesi | Käyttökuntoon saatetun Empliciti-valmisteen lopullinen tilavuus injektioipullossa | Pitoisuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 300 mg:n injektioipullo | 13,0 ml                                                                   | 13,6 ml                                                                           | 25 mg/ml                                    |
| 400 mg:n injektioipullo | 17,0 ml                                                                   | 17,6 ml                                                                           | 25 mg/ml                                    |

Pidä injektiopulloa pystyasennossa ja pyöritä sitä, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenisi liuokseen. Käännä sen jälkeen pulloa ylösalaisin muutaman kerran, jotta pullon yläosassa tai tulpassa mahdollisesti oleva kuiva-aine liukenisi. Vältä voimakasta sekoittamista, ÄLÄ RAVISTA. Kuiva-aineen pitäisi liueta alle 10 minuutissa.

Kun kaikki kuiva-aine on täysin liennut, anna liuoksen seistä 5–10 minuuttia. Käyttökuntoon saatettuna liuos on väritön tai kellertävä, kirkas tai erittäin opalisoiva. Empliciti pitää tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa antaa.

### Infuusionesteen valmistaminen

Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosi-injektionesteellä saadaksesi lopullisen pitoisuuden infuusiolle välille 1 mg/ml ja 6 mg/ml. Natriumkloridi-injektionesteen 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosi-injektionesteen 5 % tilavuus pitää säätää siten, ettei se millään Empliciti-annoksella ylitä 5 ml:aa/painokilo.

Laske tarvittavan liuottimen (joko natriumkloridi-injektioneste 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 %glukoosi-injektioneste) tilavuus (ml) valmistaksesi potilaan infuusionesteen.

Ota laskettuun annokseen tarvittava määrä kustakin injektiopullosta, enintään 16 ml 400 mg:n pullosta ja 12 ml 300 mg:n pullosta. Jokainen injektiopullo on hieman ylitäytetty, jotta varmistetaan siitä saatava riittävä tilavuus.

Siirrä kaikista tarvittavista injektiopulloista saatavat potilaskohtaisen lasketun annoksen mukaiset määrät yhteen polyvinyylikloridista tai polyolefiinistä tehtyyn infuusiopussiin, joka sisältää lasketun määrän liuotinta. Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Empliciti on tarkoitettu vain kerta-annoksena annettavaksi. Käyttämättä jäänyt injektiopullon sisältö on hävitettävä.

### Annostelu

Koko Empliciti-infuusio on annosteltava infuusiotarvikkeilla ja steriilillä, ei-pyrogeenisella, vähän proteiineja sitovalla suodattimella (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom) käyttäen automaattista infuusiopumppua.

Empliciti-infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa:

- PVC- ja polyolefiinisäiliöt
- PVC-infuusiotarvikkeet
- polyeetterisulfonisat ja nailonisat linjasuodattimet, joiden huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

### Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 10 mg/painokg

Empliciti-infuusio annoksella 10 mg/painokg on aloitettava infuusionopeudella 0,5 ml/min. Jos infuusio on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain taulukon 2 mukaisesti. Infuusionopeus ei saa ylittää 5 ml:aa/min.

**Taulukko 2: Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 10 mg/painokg**

| Sykli 1, annos 1 |            | Sykli 1, annos 2 |           | Sykli 1, annokset 3 ja 4<br>ja kaikki sitä seuraavat syklit |
|------------------|------------|------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|
| Aikaväli         | Nopeus     | Aikaväli         | Nopeus    | Nopeus                                                      |
| 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*  | -                | -         |                                                             |

\* Jatka tällä nopeudella, kunnes infuusio loppuu

### *Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 20 mg/painokg*

Empliciti-infuusio annoksella 20 mg/painokg on aloitettava infuusionopeudella 3 ml/min. Jos Empliciti-infuusio on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nostaa asteittain taulukon 3 mukaisesti. Infuusionopeus ei saa ylittää 5 ml/aa/min.

Jos potilaan 10 mg/painokg -annos on muutettu nopeuteen 5 ml/minuutissa, nopeus pitää hidastaa 3 ml:aan/minuutissa, kun annetaan ensimmäinen 20 mg/painokg -infuusio.

**Taulukko 3: Empliciti-valmisteen infuusionopeus annoksella 20 mg/painokg**

| Annos 1  |           | Annos 2 ja kaikki sitä seuraavat annokset |
|----------|-----------|-------------------------------------------|
| Aikaväli | Nopeus    | Nopeus                                    |
| 0–30 min | 3 ml/min  | 5 ml/min*                                 |
| ≥ 30 min | 4 ml/min* |                                           |

\* Jatka tällä nopeudella, kunnes infuusio loppuu.

Empliciti-infuusioneste pitää käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8°C:ssa valolta suojattuna. Käyttökuntoon saatettua tai laimennettua liuosta ei saa pakastaa. Infuusionestettä voi säilyttää 24 tunnista korkeintaan 8 tuntia 20–25 °C:ssa huoneenvalossa. Tämä 8 tunnin jakso sisältää valmisteen annosteluajan.

### **Hävittäminen**

Älä säilytä käyttämätöntä infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.