

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Empliciti 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Empliciti 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Empliciti 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
300 mg elotuzumabot* tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.

Empliciti 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
400 mg elotuzumabot tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.

25 mg elotuzumabot tartalmaz feloldás után a koncentrátum milliliterenként.

*Az elotuzumabot NS0 sejtekben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

A por fehér vagy törtfehér, egész vagy töredezett porpogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Empliciti lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban a myeloma multiplex kezelésére javallott olyan felnőtt betegknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az Empliciti pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban a relabáló vagy refrakter myeloma multiplex kezelésére javallott olyan felnőtt betegknél, akik korábban legalább két kezelést kaptak, beleértve a lenalidomidot és egy proteaszómagátlót is, és az utolsó terapia során a betegség progressziója igazolódott (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az elotuzumab-kezelést a myeloma multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Premedikáció az infúzióval összefüggő reakciók megelőzésére

A betegeknek 45 - 90 perccel az Empliciti-infúzió előtt az alábbi premedikációt kell adni (lásd 4.4 pont):

- 8 mg intravénás dexametazon
- H1-blokkoló: difenhidramin (25–50 mg *per os* vagy intravénásan) vagy azzal egyenértékű H1-blokkoló.
- H2-blokkoló: ranitidin (50 mg intravénásan vagy 150 mg *per os*) vagy azzal egyenértékű H2-blokkoló.
- Paracetamol (650–1000 mg *per os*).

Az infúzióval összefüggő reakció kezelése

Ha az Empliciti alkalmazása alatt ≥ 2 . fokozatú infúzióval összefüggő reakció jelentkezik, az infúzió adását meg kell szakítani. A reakció ≤ 1 . fokozatúra történő csökkenése esetén az Emplicitit 0,5 ml/perccel kell újra kezdeni, ami 30 percenként 0,5 ml/perces sebességgel fokozatosan emelhető a tolerálhatóságnak megfelelően arra a sebességre, amelynél az infúzióval összefüggő reakció megjelent. Ha az infúzióval összefüggő reakció nem tér vissza, az emelés folytatható (lásd 3. és 4. táblázat).

Azoknál a betegeknél, akiknél infúzióval összefüggő reakciót tapasztalnak, a vitális paramétereket 30 percenként monitorozni kell az Empliciti infúzió befejezését követő 2 órán keresztül. Ha az infúzióval összefüggő reakció visszatér, az Empliciti infúziót le kell állítani, és az azon a napon nem kezdhető újra (lásd 4.4 pont). A nagyon súlyos infúzióval összefüggő reakciók (≥ 3 . fokozatú) az Empliciti-kezelés tartós felfüggesztését és sürgősségi kezelést tehetnek szükségessé.

Adagolás lenalidomiddal és dexametazonnal történő alkalmazás esetén

Az egyes kezelési ciklusok hossza 28 nap. Az adagolási rendet lásd az 1. táblázatban.

A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni.

Az Empliciti javasolt adagja 10 mg/ttkg, intravénásan adva minden héten, az 1., 8., 15. és 22. napon az első két kezelési ciklusban, majd azt követően minden második héten, az 1. és a 15. napon.

A lenalidomid javasolt adagja naponta egyszer 25 mg *per os*, az ismételt 28 napos ciklusok 1–21. napjain, és legalább 2 órával az Empliciti infúzió után, amikor azokat ugyanazon a napon adják.

A dexametazon alkalmazása a következő:

- Azokon a napokon, amikor az Emplicitit adják, a dexametazonból naponta egyszer 28 mg-ot kell adni *per os*, 3–24 órával az Empliciti adása előtt, valamint 8 mg-ot kell intravénásan adni 45–90 perccel az Empliciti adása előtt, az ismételt 28 napos ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján.
- Azokon a napokon, amikor az Emplicitit nem alkalmazzák, de dexametazon adása tervezett (a 3. és minden azt követő ciklus 8. és 22. napján), 40 mg dexametazont *per os* kell adni.

1. táblázat: Az Empliciti javasolt adagolási rendje, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva

Ciklus	1. és 2. 28 napos ciklus				3. és azt követő 28 napos ciklusok			
A ciklus napja	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikáció	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/ttkg) intravénásan	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) orálisan	1–21. nap				1–21. nap			
Dexametazon (mg) orálisan	28	28	28	28	28	40	28	40
A ciklus napja	1	8	15	22	1	8	15	22

A lenalidomidra és dexametazonra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásokban.

Adagolás pomalidomiddal és dexametazonnal történő alkalmazás esetén.

Az egyes kezelési ciklusok hossza 28 nap. Az adagolási rendet lásd a 2. táblázatban.

A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni.

Az Empliciti javasolt adagja 10 mg/ttkg intravénásan adva, minden héten az egyes kezelési ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján az első két ciklusban, majd azt követően 20 mg/ttkg minden kezelési ciklus 1. napján.

A pomalidomid javasolt adagja naponta egyszer 4 mg *per os*, az ismételt 28 napos ciklusok 1 - 21. napjain, és legalább 2 órával az Empliciti infúzió után, amikor azokat ugyanazon a napon alkalmazzák.

A dexametazon alkalmazása a ≤ 75 éves és a > 75 éves felnőtteknél

- Azokon a napokon, amikor az Emplicitit alkalmazzák, a ≤ 75 éves betegeknek dexametazonból naponta egyszer 28 mg-ot kell adni *per os*, 3 - 24 órával az Empliciti alkalmazása előtt, valamint 8 mg-ot intravénásan 45 - 90 perccel az Empliciti adása előtt, a > 75 éves betegeknek pedig dexametazonból naponta egyszer 8 mg-ot *per os*, 3 - 24 órával az Empliciti adása előtt, valamint 8 mg-ot intravénásan 45 - 90 perccel az Empliciti alkalmazása előtt.
- Azokon a napokon, amikor az Emplicitit nem alkalmazzák, de dexametazon adása tervezett (a 3. és minden azt követő ciklus 8., 15. és 22. napján), a ≤ 75 éves betegeknek 40 mg, a > 75 éves betegeknek pedig 20 mg dexametazont kell *per os* adni.

2. táblázat: Az Empliciti javasolt adagolási rendje, pomalidomiddal és dexametazonnal kombinálva

Ciklus	1. és 2. 28 napos ciklus				3. és azt követő 28 napos ciklusok			
A ciklus napja	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikáció	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/ttkg) intravénásan	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) <i>per os</i>	1–21. nap				1–21. nap			
Dexametazon (mg) intravénásan	8	8	8	8	8			
Dexamethason (mg) <i>per os</i> ≤ 75 éves	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexametason (mg) <i>per os</i> > 75 éves	8	8	8	8	8	20	20	20
A ciklus napja	1	8	15	22	1	8	15	22

A pomalidomidra és dexametazonra vonatkozó további információkat lásd a megfelelő Alkalmazási előírásokban.

Az infúzió sebességére vonatkozó utasításokat lásd alább, Az alkalmazás módja részben.

Az adagolás elhalasztása, megszakítása vagy abbahagyása

Ha az adagolási rendben lévő egyik gyógyszer adagját elhalasztják, megszakítják vagy abbahagyják, az egyéb gyógyszerekkel végzett kezelés terv szerint folytatható. Ugyanakkor, ha a *per os* vagy intravénásan adott dexametazont halasztják el vagy hagyják abba, az Empliciti alkalmazásának klinikai megítélésén (pl. a túlérzékenység kockázata) kell alapulnia (lásd 4.4 pont).

Speciális betegpopulációk

Idősek

65 évnél idősebb betegeknek nem szükséges az Empliciti dózismódosítása (lásd 5.2 pont). Az Empliciti hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok 85 éves, vagy annál idősebb betegek esetében nagyon korlátozottak. A dexametazon dózist pomalidomiddal kombinációban az életkornak megfelelően állítják be. A dexametazon adagolását a ≤ 75 éves és a > 75 éves felnőtteknél lásd fent.

Vesekárosodás

Nem szükséges az Empliciti dózisának módosítása az enyhe (kreatinin clearance (CrCl) = 60–89 ml/perc), közepes (CrCl = 30–59 ml/perc), súlyos mértékű (CrCl <30 ml/perc) vesekárosodásban, vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges az Empliciti dózisának módosítása az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubinszint kisebb vagy egyenlő, mint a normálérték felső határa és a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT [ASAT]) nagyobb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubinszint maximum a normálérték felső határának 1–1,5-szerese és bármilyen GOT- [ASAT] érték). Az Emplicitit nem vizsgálták közepesen súlyos (összbilirubin nagyobb, mint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa és bármilyen GOT [ASAT]), vagy súlyos (összbilirubin nagyobb, mint a normálérték felső határának 3-szorosa, és bármilyen GOT- [ASAT] érték) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Emplicitinek gyermekeknél és serdülőknél myeloma multiplex javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Empliciti kizárólag intravénásan alkalmazható.

A 10 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

Az elkészített és hígított oldat beadását 0,5 ml/perces infúziós sebességgel kell elkezdni. Ha az infúziót jól tolerálják, az infúzió sebessége a 3. táblázatban leírt módon lépésről lépésre emelhető. Az infúzió maximális sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/percet.

3. táblázat: A 10 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

1. ciklus, 1. dózis		1. ciklus, 2. dózis		1. ciklus, 3. és 4. dózis és minden azt követő ciklus
Időintervallum m	Sebesség	Időintervallum m	Sebesség	Sebesség
0–30 perc	0,5 ml/perc	0–30 perc	3 ml/perc	5 ml/perc*
30–60 perc	1 ml/perc	≥ 30 perc	4 ml/perc*	
≥ 60 perc	2 ml/perc*	-	-	

* Az infúzió befejezéséig ezzel a sebességgel kell folytatni.

A 20 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

Az elkészített és hígított oldat beadását 3 ml/perces infúziós sebességgel kell elkezdni. Ha az infúziót jól tolerálják, az infúzió sebessége a 4. táblázatban leírt módon lépésről lépésre emelhető. Az infúzió maximális sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/percet.

Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió sebességét 5 ml/percre emelték a 10 mg/ttkg dózisonál, azt 3 ml/percre kell csökkenteni az első 20 mg/ttkg-os infúziónál.

4. táblázat: A 20 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

1. dózis		2. dózis és minden azt követő adag
Időintervallum	Sebesség	Sebesség
0–30 perc	3 ml/perc	5 ml/perc*
≥ 30 perc	4 ml/perc*	

* Az infúzió befejezéséig ezzel a sebességgel kell folytatni.

Az Empliciti alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A kezelés elkezdése előtt az Emplicitivel kombinációban alkalmazott lenalidomid, pomalidomid és dexametazon alkalmazási előírását tanulmányozni kell.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Infúzióval összefüggő reakciók

Az elotuzumabot kapó betegeknél infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az Empliciti infúzió előtt dexametazont, H1-blokkolót, H2-blokkolót és paracetamolt tartalmazó premedikációt kell adni (lásd 4.2 pont, Premedikáció). Az infúzióval összefüggő reakciók aránya sokkal magasabb volt a nem premedikált betegeknél.

Ha az infúzióval összefüggő reakció bármely tünete eléri a ≥ 2 . fokozatot, az Empliciti infúzió adását fel kell függeszteni, és megfelelő gyógyszeres és szupportív kezelést kell kezdeni. A vitális paramétereket 30 percenként monitorozni kell az Empliciti infúzió befejezése után 2 órán keresztül. Amikor a reakció megszűnt (≤ 1 . fokozatú tünetek), az Emplicitit a kezdeti, 0,5 ml/perces infúziós sebességgel újra el lehet kezdeni. Ha a tünetek nem térnek vissza, akkor az infúzió sebessége 30 percenként fokozatosan az 5 ml/perces maximális sebességre emelhető (lásd 4.2 pont, Az alkalmazás módja).

A nagyon súlyos infúzióval összefüggő reakciók az Empliciti-kezelés végleges abbahagyását és sürgősségi kezelést tehetnek szükségessé. Azok a betegek, akiknek enyhe, vagy közepes mértékű infúzióval összefüggő reakcióik vannak, csökkentett infúziós sebességgel és szoros monitorozás mellett kaphatják az Emplicitit (lásd 4.2 pont, Az alkalmazás módja).

Az Emplicitivel együtt adott gyógyszerek alkalmazására vonatkozó feltételek

Az Emplicitit más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák, ezért ezen gyógyszerek alkalmazási feltételei a kombinált kezelésre is érvényesek. A kezelés elkezdése előtt az Emplicitivel kombinációban alkalmazott összes gyógyszer Alkalmazási előírását tanulmányozni kell.

Fertőzések

A myeloma multiplexes betegekkal végzett klinikai vizsgálatokban az összes fertőzés, köztük a pneumonia előfordulási gyakorisága is magasabb volt az Emplicitivel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni, és a fertőzéseket standard kezeléssel kezelni kell.

Második primer malignitások

Egy myeloma multiplexes betegekkal végzett klinikai vizsgálatban, amely a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti-kezelést hasonlította össze a lenalidomid és dexametazon kezeléssel (CA204004), a második primer malignitások, és különösen a szolid tumorok és a nem melanoma jellegű bőrrákok előfordulási gyakorisága magasabb volt az Emplicitivel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ismert, hogy a második primer malignitások a lenalidomid expozícióhoz köthetők, ami kiterjedtebb volt a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti, mint a lenalidomid és dexametazonnal kezelt betegeknél. A haematológiai malignitások aránya azonos volt a két terápiás kar esetén. A betegeket monitorozni kell a második primer malignitások kialakulása miatt.

Sószegény diétában részesülő betegek

Ez a készítmény 3,92 mg nátriumot tartalmaz 300 mg-os adagonként, vagy 5,23 mg nátriumot tartalmaz 400 mg-os adagonként, amely sorrendben a WHO által felnőtteknek ajánlott 2 g maximális napi nátriumbevitel 0,2%-ának, illetve 0,3%-ának felel meg.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel az Empliciti egy humanizált monoklonális antitest, várhatóan nem metabolizálják a citokróm P450 (CYP) enzimek vagy az egyéb, gyógyszer metabolizáló enzimek, ezen enzimek egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja az Empliciti farmakokinetikai tulajdonságait.

Az Empliciti esetleg kimutatható a myelomás betegek szérumban protein elektroforézisével és szérumban immunfixációs vizsgálatával, és befolyásolhatja a válaszreakció helyes klasszifikációját. Az elotuzumab jelenléte a beteg szérumban a szérumban protein elektroforézis korai gamma régiójában látható kis csúcsot okozhat, ami IgGk a szérumban immunfixáción. Ez az interferencia hatással lehet a teljes remisszió és az esetleges teljes remisszióból történő relapszus meghatározására az IgG kappa myeloma proteinnel bíró betegeknél.

Amennyiben további csúcsok észlelhetők a szérumban immunfixáción, a biklonális gammopathia lehetőségét ki kell zárni.

A kezelés elkezdése előtt az Emplicitivel kombinációban alkalmazott lenalidomid, pomalidomid és dexametazon alkalmazási előírását tanulmányozni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Az Empliciti nem alkalmazható fogamzóképes korú nőknél, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az elotuzumabbal történő kezelést. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően 120 napig.

Férfi betegeknél hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően 180 napig, amennyiben partnerük terhes vagy fogamzóképes korú nő és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.

Terhesség

Az elotuzumabbal nincs humán terhesség alatti tapasztalat. Az elotuzumabot lenalidomiddal kombinációban fogják adni, ami terhesség alatt ellenjavallt. Megfelelő állatmodell hiányában állatkísérletes adatok nem állnak rendelkezésre a reprodukcióra kifejtett toxicitási hatásra vonatkozóan. Az Empliciti nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az elotuzumabbal történő kezelést.

A kezelés elkezdése előtt az Emplicitivel kombinációban alkalmazott összes gyógyszer Alkalmazási előírását tanulmányozni kell. Amikor az Emplicitit lenalidomiddal vagy pomalidomiddal együtt alkalmazzák, fennáll a magzati károsodás kockázata, beleértve az ezekkel a hatóanyagokkal összefüggő súlyos, életveszélyes humán születési rendellenességeket is, és a terhesség elkerülésére vonatkozó követelmények betartása szükséges, beleértve a terhességi teszt elvégzését és a fogamzásgátlást is. A lenalidomid és a pomalidomid jelen van a gyógyszerrel kezelt betegek vérében és spermájában. A spermában való jelenléte és az azzal történő átvitele miatt szükséges fogamzásgátlásra vonatkozó további részletekért olvassa el az alkalmazási előírást. Az Emplicitit lenalidomiddal kapó vagy pomalidomiddal kombináltan alkalmazó betegeknél be kell tartaniuk a lenalidomid vagy a pomalidomid terhességmegelőzési programjában foglaltakat.

Szoptatás

Az elotuzumab várhatóan nem választódik ki a humán anyatejbe. Az elotuzumabot lenalidomiddal vagy pomalidomiddal kombinációban fogják adni, és a szoptatást a lenalidomid vagy pomalidomid alkalmazása miatt abba kell hagyni.

Termékenység

Az elotuzumab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek, így az elotuzumab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A jelentett mellékhatások alapján az Empliciti alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az infúzióval összefüggő reakciókat észlelő betegeknek azt kell javasolni, hogy a tünetek enyhüléséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az elotuzumab biztonságossági adatait összesen 682, elotuzumabbal kombinált lenalidomid és dexametazon (451 beteg), bortezomib és dexametazon (103 beteg) vagy pomalidomid és dexametazon (128 beteg) kezelést kapott, myeloma multiplexes beteggel végzett, 8 klinikai vizsgálat összesítése alapján értékelték. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. vagy 2. fokozat).

A leg súlyosabb mellékhatás, ami az elotuzumab kezelés alatt előfordulhat, a pneumonia.

Az elotuzumab kezelés leggyakoribb mellékhatásai (a betegek több mint 10%-ánál fordul elő) az infúzióval összefüggő reakciók, hasmenés, herpes zoster, nasopharyngitis, köhögés, pneumonia, felső légúti fertőzés, lymphopenia és a testtömeg csökkenés voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről 8 klinikai vizsgálatban myeloma multiplexes elotuzumabbal kezelt 682 betegnél számoltak be, a 5. táblázat mutatja be.

Ezek a reakciók szervrendszerenként és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: Emplicitivel kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Teljes gyakoriság	3/4. fokozat gyakoriság
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	Pneumonia ^a	Nagyon gyakori	Gyakori
	Herpes zoster ^b	Gyakori	Nem gyakori
	Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori	Gyakori
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori	Nem ismert
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Lymphopenia ^c	Nagyon gyakori	Gyakori
	Leukopenia	Gyakori	Gyakori
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	Anaphylaxiás reakció	Nem gyakori	Nem gyakori
	Túlérzékenység	Gyakori	Nem gyakori
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	Hangulatváltozás	Gyakori	Nem ismert
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hypaesthesia	Gyakori	Nem gyakori
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Mélyvénás trombózis	Gyakori	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatások	Teljes gyakoriság	3/4. fokozat gyakoriság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés ^d	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Oropharyngealis fájdalom	Gyakori	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Éjszakai verejtékezés	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Mellkasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
	Fáradtság	Nagyon gyakori	Gyakori
	Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg csökkenés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakció	Gyakori	Nem gyakori

^a A pneumonia szakkifejezés a következő szakkifejezések csoportosítása: pneumonia, atípusos pneumonia, bronchopneumonia, lobaris pneumonia, bakteriális pneumonia, gomba okozta pneumonia, influenzás pneumonia és pneumococcus pneumonia.

^b A herpes zoster szakkifejezés a következő szakkifejezések csoportosítása: herpes zoster, oralis herpes és herpesvírus-fertőzés.

^c A lymphopenia szakkifejezés a következő szakkifejezéseket foglalja magába: lymphopenia és lymphocytaszám csökkenés.

^d A köhögés szakkifejezés a következő szakkifejezéseket foglalja magába: köhögés, produktív köhögés és felső légúti köhögés szindróma.

A CA204004-es vizsgálatban észlelt – egy myeloma multiplexes betegekkel végzett olyan klinikai vizsgálat, amely az Empliciti lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált kezelést (N = 318) hasonlította össze a lenalidomid és dexametazon kezeléssel (N = 317) – mellékhatások (minden fokozat és 3/4. fokozat) expozícióval korrigált arányait a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: CA204004 – A mellékhatások expozícióval korrigált arányai az Emplicitivel kezelt betegeknél, a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegekkal összehasonlítva [beleértve az összes betegnél a többszöri előfordulásokat is]

	Empliciti + lenalidomid és dexametazon N = 318				Lenalidomid és dexametazon N = 317			
	Minden fokozat		3/4. fokozat		Minden fokozat		3/4. fokozat	
Mellékhatás	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)
Hasmenés	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Láz	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Fáradtság	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Köhögés ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasopharyngitis	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Felső légúti fertőzés	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0

	Empliciti + lenalidomid és dexametazon N = 318				Lenalidomid és dexametazon N = 317			
	Minden fokozat		3/4. fokozat		Minden fokozat		3/4. fokozat	
Mellékhatás	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)
Lymphopenia ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Fejfájás	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonia ^c	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 ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Oropharyngealis fájdalom	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Testtömeg csökkenés	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Éjszakai verejtékezés	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Mellkasi fájdalom	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Mélyvénás trombózis	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypaesthesia	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Hangulat változás	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Túlérzékenység	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a A köhögés szakkifejezés a következő szakkifejezéseket foglalja magába: köhögés, produktív köhögés és felső légúti köhögés szindróma.

^b A lymphopenia szakkifejezés a következő szakkifejezéseket foglalja magába: lymphopenia és lymphocytaszám csökkenés.

^c A pneumonia szakkifejezés a következő szakkifejezések csoportosítása: pneumonia, atípusos pneumonia, bronchopneumonia, lobaris pneumonia, bakteriális pneumonia, gomba okozta pneumonia, pneumonia influenza és pneumococcus pneumonia.

^d A herpes zoster szakkifejezés a következő szakkifejezések csoportosítása: herpes zoster, oralis herpes és herpes vírus fertőzés.

A CA204125-es vizsgálatban – egy myeloma multiplexes betegekkel végzett olyan klinikai vizsgálat, amely a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti kezelést (N = 60) hasonlította össze a pomalidomid és dexametazon kezeléssel (N = 55) – észlelt mellékhatások (minden fokozat és 3/4. fokozat) expozícióval korrigált arányait a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: CA204125 – A mellékhatások expozícióval korrigált arányai az Emplicitivel kezelt betegeknél, a pomalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegekkel összehasonlítva [beleértve az összes betegnél a többszöri előfordulásokat is]

	Empliciti + pomalidomid és dexametason N = 60				Pomalidomid és dexametason N = 55			
	Minden fokozat		3/4. fokozat		Minden fokozat		3/4. fokozat	
Mellékhatás	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)	Ese- mény szám	Arány (inciden- cia arány/ 100 betegév)
Köhögés ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasopharyngitis	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Felső légúti fertőzés	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymphopenia ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonia ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Infúzióval összefüggő reakció	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Mellkasi fájdalom	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Éjszakai verejtékezés	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypaesthesia	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Hangulat változás	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a A köhögés szakkifejezés a következő szakkifejezéseket foglalja magában: köhögés, produktív köhögés és felső légúti köhögés szindróma.

^b A lymphopenia szakkifejezés a következő szakkifejezéseket foglalja magában: lymphopenia és lymphocytaszám csökkenés.

^c A pneumonia szakkifejezés a következő szakkifejezések csoportosítása: pneumonia, atípusos pneumonia, bronchopneumonia, lobaris pneumonia, bakteriális pneumonia, gomba okozta pneumonia, influenzás pneumonia és pneumococcus pneumonia.

^d A herpes zoster szakkifejezés a következő szakkifejezések csoportosítása: herpes zoster, oralis herpes, herpes vírus fertőzés és szemészeti herpes zoster.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók

A myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt, premedikált betegek (N = 318) megközelítőleg 10%-ánál és a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt, premedikált betegek (N = 60) 3%-ánál számoltak be infúzióval összefüggő reakciókról (lásd 4.4 pont). Az enyhe és közepes mértékű infúzióval összefüggő reakciók aránya több mint 50% volt a nem premedikált betegeknél. Minden jelentett infúzióval összefüggő reakció ≤ 3. fokozatú volt. 3. fokozatú infúzióval összefüggő reakciók a betegek 1%-ánál fordultak elő. A CA204004 vizsgálatban az infúzióval összefüggő reakció leggyakoribb tünetei a láz, a hidegrázás és a hypertonia. A betegek 5%-ánál volt szükség az Empliciti adásának infúzióval összefüggő reakció miatti 25 perces (medián érték) megszakítására, és a betegek 1%-ánál kellett felfüggeszteni kezelést infúzióval összefüggő reakció

miatt. Az infúzióval összefüggő reakciót tapasztaló betegek 70%-ánál (23/33) az infúziós reakció az első dózis alatt volt. A CA204125 vizsgálatban mindegyik jelentett infúzióval összefüggő reakció az első kezelési ciklusban fordult elő és ≤ 2 . fokozatú volt.

Fertőzések

A fertőzések előfordulási gyakorisága, beleértve a pneumóniát, magasabb volt az Emplicitivel kezelt betegeknél, mint a kontroll csoportnál (lásd 4.4 pont). Egy myeloma multiplexes betegeknél végzett klinikai vizsgálatban (CA204004) a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegeinek (N = 318) 81,4%-ánál, és a lenalidomid és dexametazon kar betegeinek (N = 317) 74,4%-ánál számoltak be fertőzésekről. 3. és 4. fokozatú fertőzéseket észleltek a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek 28%-ánál, illetve a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek 24,3%-ánál. Halálos kimenetelű fertőzésekről, melyek nem voltak gyakoriak, a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek 2,5%-ánál, és a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek 2,2%-ánál számoltak be. A pneumónia előfordulási gyakorisága magasabb, 15,1% volt a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti karon, mint a lenalidomid és dexametazon karon jelentett 11,7%, melyekből a halálos kimenetelű esetek aránya sorrendben 0,6%, illetve 0% volt.

Egy myeloma multiplexes betegeknél végzett klinikai vizsgálatban (CA204125) a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt vizsgálati kar betegeinek (N = 60) 65%-ánál és a pomalidomid és dexametazon kar betegeinek (N = 55) 65,5%-ánál számoltak be fertőzésekről. 3. és 4. fokozatú fertőzéseket észleltek a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek 13,3%-ánál, illetve a pomalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek 21,8%-ánál. Halálos kimenetelű fertőzéseket (vagyis 5. fokozatú fertőzéseket) a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek 5%-ánál, a pomalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek 3,6%-ánál jelentettek.

Második primer malignitások

A második primer malignitások előfordulási gyakorisága magasabb volt az Empliciti-kezelés mellett, mint a kontroll csoportnál (lásd 4.4 pont). Egy myeloma multiplexes betegeknél végzett klinikai vizsgálatban (CA204004) a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek (N = 318) 6,9%-ánál, és a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek (N = 317) 4,1%-ánál észleltek invazív második primer malignitásokat. Ismert, hogy a második primer malignitások a lenalidomid expozícióhoz társulnak, ami kiterjedtebb volt a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti, mint a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegeknél. A haematológiai malignitások aránya azonos volt a két terápiás karon (1,6%). Szolid tumorokat a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek 2,5%-ánál, illetve a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek 1,9%-ánál jelentettek. Nem melanoma jellegű bőrrákot a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek 3,1%-ánál, illetve a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek 1,6%-ánál jelentettek.

A CA204125 vizsgálatban a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt vizsgálati kar betegeinél (N = 60) nem számoltak be SPM eseményről, a pomalidomid és dexametazon karon (N = 55) 1 (1,8%) betegnél jelentették.

Mélyvénás trombózis

Egy myeloma multiplexes betegeknél végzett klinikai vizsgálatban (CA204004) a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel kezelt betegek (N = 318) 7,2%-ánál, és a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt betegek (N = 317) 3,8%-ánál jelentettek mélyvénás trombózist. Azoknál a betegeknél, akiket acetilszalicilsavval kezelték, a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitivel (E-Ld) kezelt betegek 4,1%-ánál és a lenalidomiddal és dexametazonnal (Ld) kezelt betegek 1,4%-ánál jelentettek mélyvénás trombózist. Mélyvénás trombózist hasonló arányban figyeltek meg a kezelési karokon azoknál a betegeknél, akik megelőzésként kismolekulájú heparint kaptak (2,2% mindkét kezelési karon) és a K-vitamin antagonistát kapó betegeknél az arány 0% volt az E-Ld kezelés, és 6,7% az Ld kezelésben részesült betegek esetében.

Immunogenitás

Minden terápiás proteinhez hasonlóan fennáll a lehetősége az Emplicitivel szembeni immunogenitásnak.

Négy klinikai vizsgálat Emplicitivel kezelt és a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas 390 beteg közül 72 beteg (18,5%) a kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitest teszteredménye volt pozitív az elektrokemilumineszcencia (ECL) vizsgálattal. Neutralizáló antitesteket 299 beteg közül 19-nél mutattak ki a CA204004-es vizsgálatban. A betegek többségénél az immunogenitás a kezelés korai időszakában alakult ki, ami átmeneti jellegű volt és 2–4 hónap alatt megszűnt. Nem volt nyilvánvaló oki összefüggést mutató bizonyíték a gyógyszerellenes antitest képződés miatt megváltozott farmakokinetikára, hatásosságra vagy toxicitási profilra a populációs farmakokinetikai és az expozíció-válaszreakció analízisek alapján.

A CA204125-ös klinikai vizsgálat Emplicitivel kezelt és a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas 53 beteg közül 19 betegnél (36%) a kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitest teszteredménye volt pozitív, közülük 1 tartósan pozitív, az elektrokemilumineszcencia (ECL) vizsgálattal. Ennél a 19 betegnél a gyógyszerellenes antitestek az Empliciti-kezelés megkezdése utáni első 2 hónapban jelentkeztek. A gyógyszerellenes antitestek a 19 beteg közül 18-nál (95%) a 2 - 3. hónapra eltűntek. Neutralizáló antitesteket 53 beteg közül 2-nél mutattak ki.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egy betegnél számoltak be 23,3 mg/ttkg-os, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált elotuzumab túlادagolásról. A betegnek nem voltak tünetei, nem igényelt semmilyen kezelést a túlادagolás miatt és képes volt folytatni az elotuzumab-kezelést.

Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatásokra utaló valamennyi jelet vagy tünetet gondosan monitorozni kell, és megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, és antitest-gyógyszer konjugátumok, egyéb monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok. ATC kód: L01FX08.

Hatásmechanizmus

Az elotuzumab egy immunstimuláló, humanizált IgG1 monoklonális antitest, ami specifikusan a szignalizációs lymphocita aktivációs molekulacsalád 7. tagját (SLAMF7 proteint) célozza. A SLAMF7 nagymértékben expresszálódik a myeloma multiplex sejteken, függetlenül a citogenetikai rendellenességektől. A SLAMF7 a természetes killer-sejteken (natural killer – NK), az egészséges plazmasejteken és egyéb immunsejteken, köztük bizonyos T sejt alcsoportokon, monocytákon, B sejteken, makrofágokon és a pDC-ken (plazmocytás dendritikus sejtek) is expresszálódik, de nem mutatható ki az egészséges szolid szövetekben vagy a haemopoeticus őssejteken.

Az elotuzumab közvetlenül aktiválja a természetes killer-sejteket, mind a SLAMF7 útvonalon, mind az Fc receptorokon keresztül, fokozva ezzel a myeloma ellenes aktivitást, *in vitro*. Az elotuzumab a myeloma sejteken és az FC-receptorokkal való kölcsönhatással bizonyos immunsejteken is a SLAMF7-et célozza, és az NK-sejtek által mediált antitest-dependens celluláris citotoxicitáson

(ADCC) keresztül, valamint a makrofág által mediált antitest dependens celluláris fagocitózison (ADCP) keresztül elősegíti a myeloma sejtek elpusztítását. A nem klinikai modellekben az elotuzumabnak bizonyítottan szinergista aktivitása van, amikor lenalidomiddal, pomalidomiddal vagy bortezomibbal kombinálják.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Empliciti lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (CA204004)

A CA204004 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti (E-Ld) hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban már egy–három kezelést kaptak. Az összes betegnél dokumentált progresszió következett be a legutóbbi kezelés után. Azokat a betegeket, akik refrakterek voltak a lenalidomidra kizárták, és a betegek 6%-a kapott korábbi lenalidomid kezelést. A betegeknek minimum 12 hetet kellett gyógyulniuk az autológ őssejt transzplantáció és 16 hetet az allogén őssejt transzplantáció után. Azokat a betegeket, akik kardiális amyloidosisban vagy plazmasejtes leukémiában szenvedtek, kizárták ebből a vizsgálatból.

A beválasztott betegeket 1:1 arányban vagy lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti vagy lenalidomid és dexametazonra (Ld) randomizálták. A kezelést 4 hetes ciklusokban a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig alkalmazták. A 10 mg/ttkg elotuzumabot intravénásan adták minden héten az első 2 ciklusban, majd azt követően minden 2. héten. Az Empliciti infúzió előtt osztott dózisban dexametazont adtak: egy 28 mg-os *per os* dózist és egy 8 mg-os intravénás dózist. A kontrollcsoportban és az Empliciti-mentes heteken 40 mg dexametazont adtak egyszeri *per os* dózisban hetente. A lenalidomidot 25 mg-os dózisokban *per os* adták naponta egyszer minden ciklus első 3 hetében. A tumorválaszt minden 4. héten értékelték.

Összesen 646 beteget randomizáltak kezelésre: 321-et lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Emplicitire és 325-öt lenalidomid és dexametazonra.

A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellegzetességek megfelelő egyensúlyban voltak a két terápiás kar között. A medián életkor 66 év volt (tartomány: 37–91), a betegek 57%-a 65 évnél idősebb volt, a betegek 60%-a volt férfi, fehér bőrűek tették ki a vizsgálati populáció 84%-át, 10% volt ázsiai és 4% fekete bőrű. A nemzetközi fokozati rendszer (International Staging System - ISS) stádium I volt a betegek 43%-ánál, II 32%-nál és III 21%-nál. A nagy kockázatú del(17p) és t(4;14) citogenetikai kategóriák sorrendben a betegek 32%-ánál, illetve 9%-ánál voltak jelen. A korábbi kezelések medián száma 2 volt. A betegek 35%-a volt refrakter (progresszió az utolsó kezelés alatt vagy az utolsó kezelést követő 60 napon belül) és 65%-a került relapszusba (progresszió 60 nappal az utolsó kezelés után). A korábbi kezelések közé tartozott: őssejt transzplantáció (55%), bortezomib (70%) melfalán (65%), talidomid (48%) és lenalidomid (6%).

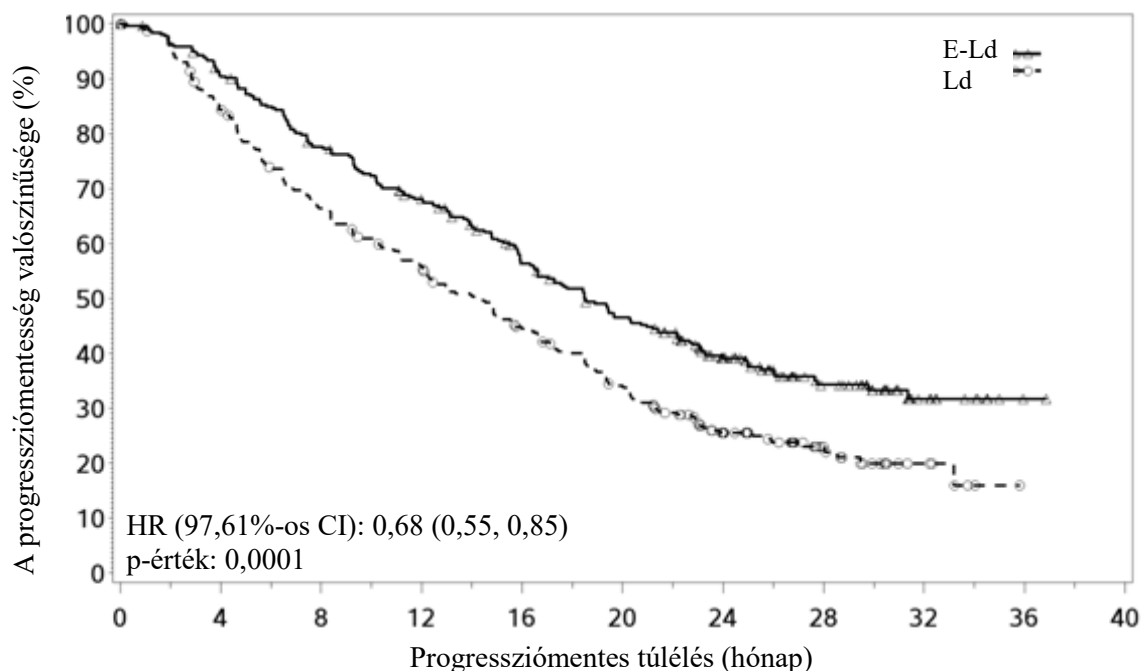
Ennek a vizsgálatnak az elsődleges végpontja a relatív házárdal mért progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) és a teljes válaszadási arány (overall response rate – ORR) volt, amit az alkalmazott kezelést nem ismerő, független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee – IRC) által készített értékelés alapján határoztak meg. A hatásossági eredményeket a 8. táblázat és az 1. ábra mutatja. A terápiás ciklusok medián száma 19 volt az Empliciti karon és 14 a komparátor karon.

A vizsgálat másodlagos végpontja a teljes túlélés (overall survival – OS) volt, amelyet az előre megtervezett végső OS analízisével határoztak meg, legalább 427 haláleset bekövetkezése után.

8. táblázat: CA204004 hatásossági eredményei

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Relatív hazard [97,61%-os CI]	0,68 [0,55, 0,85]	
Stratifikált lograng-próba p-érték ^a	0,0001	
1 éves PFS arány (%) [95%-os CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2 éves PFS arány (%) [95%-os CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3 éves PFS arány ^b (%) [95%-os CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Medián PFS, hónapokban [95%-os CI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Válasz		
Teljes válaszadási arány (ORR) ^c n (%) [95%-os CI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
p-érték ^d	0,0002	
Teljes remisszió (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Nagyon jó részleges remisszió (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Részleges remisszió (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinált remisszió (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Teljes túlélés (OS)^g		
Relatív hazard [95,4%-os CI]	0,82 [0,68, 1,00]	
Stratifikált lograng-próba p-érték	0,0408 ^h	
Medián OS, hónapokban [95%-os CI]	48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]
^a	a p-érték a B2 mikroglobulinokra (<3,5 mg/l, illetve ≥ 3,5 mg/l), a korábbi kezelési vonalak számára (1, illetve 2 vagy 3), valamint a korábbi immunmodulátor kezelésekre (nincs, illetve korábban csak talidomid, illetve egyéb) stratifikált lograng próbán alapult.	
^b	A 3 éves PFS arány egy előre meghatározott analízisét, egy minimum 33 hónapos követési idő alapján végezték.	
^c	A vér és csontvelő transzplantáció európai csoportjának (European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) kritériumai.	
^d	a p-érték a B2 mikroglobulinokra (<3,5 mg/l, illetve ≥ 3,5 mg/l), a korábbi kezelési vonalak számára (1, illetve 2 vagy 3), valamint a korábbi immunmodulátor kezelésekre (nincs, illetve korábban csak talidomid, illetve egyéb) stratifikált, Cochran-Mantel-Haenzel khi négyzet próbán alapult.	
^e	Teljes remisszió (CR) + szigorú teljes remisszió (stringent complete response – sCR).	
^f	Az Empliciti csoportban a teljes remisszió aránya az elotuzumab monoklonális antitestnek az immunfixációs vizsgálattal és a szérum protein elektroforézis vizsgálattal való interferenciája miatt alulbecsült lehet.	
^g	Az OS egy előre meghatározott végső analízisét végezték legalább 427 haláleset alapján, egy minimum 70,6 hónapos követési idővel.	
^h	Az OS végső analízise teljesítette a protokollban meghatározott statisztikai szignifikancia határértéket (p ≤ 0,046).	
CI: konfidencia intervallum		

1. ábra: CA204004 progressziómentes túlélés



A veszélyeztetett betegek száma

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

A progressziómentes túlélésben megfigyelt javulás konzisztens volt az alcsoportok esetén, tekintet nélkül az életkorra (< 65 év versus ≥ 65 év), a kockázat státusára, a del17p vagy t(4;14) citogenetikai kategóriák jelenlétére vagy hiányára, az ISS stádiumra, a korábbi kezelések számára, a korábbi immunmodulációs expozícióra, a korábbi bortezomib expozícióra, a relabált vagy refrakter státuszra vagy a vesefunkcióra, amint azt a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat: CA204004 hatásossági eredmények alcsoportonként

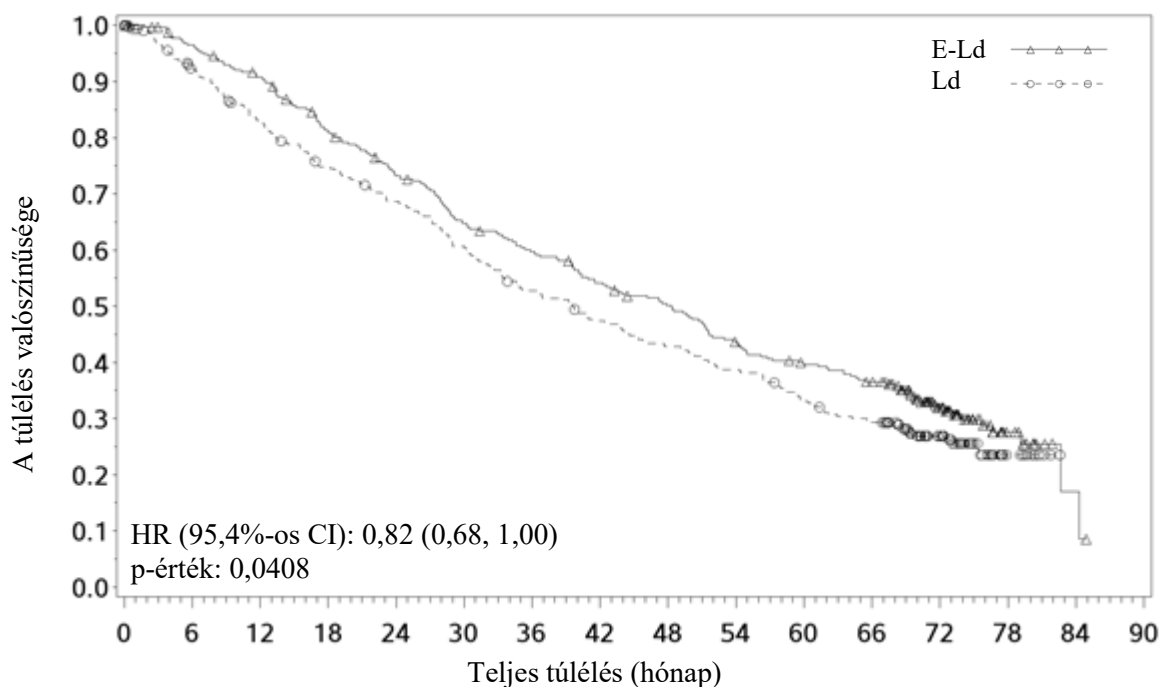
Alcsoportok	E-Ld N = 321	Ld N = 325	Relatív hazard [95%-os CI]
	Medián PFS (hónap) [95%-os CI]	Medián PFS (hónap) [95%-os CI]	
Kor			
< 65 év	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 év	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Kockázati tényezők			
Magas kockázat	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Standard kockázat	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Citogenetikai kategória			
del17p jelenléte	19,6 [15,8, NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
del17p hiánya	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
t(4;14) jelenléte	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
t(4;14) hiánya	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]
ISS stádium			
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]

Alcsoportok	E-Ld N = 321 Medián PFS (hónap) [95%-os CI]	Ld N = 325 Medián PFS (hónap) [95%-os CI]	Relatív hazard [95%-os CI]
Korábbi kezelések			
Korábbi kezelések száma = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Korábbi kezelések száma = 2 vagy 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Korábbi talidomid expozíció	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Korábbi immunmoduláns expozíció nélkül	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Korábbi bortezomib expozíció	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Korábbi bortezomib expozíció nélkül	21,4 [16,6, NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Terápiás válasz			
Relapszálók	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Refrakterek	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Vesefunkció			
Kiindulási CrCl < 60 ml/perc	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Kiindulási CrCl ≥ 60 ml/perc	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

A teljes túlélés 1, 2, 3, 4 és 5 éves aránya a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált Empliciti esetén sorrendben 91%, 73%, 60%, 50% és 40% volt, szemben a lenalidomid és dexametazon kezelés esetén észlelt 83%, 69%, 53%, 43% és 33%-kal (lásd 2. ábra).

Az OS előre megtervezett végső analizisét az E-Ld karon 212 haláleset után, az Ld karon 225 haláleset után végezték el. A minimális követési idő 70,6 hónap volt. Az OS statisztikailag szignifikáns előnyét figyelték meg az E-Ld kar betegeinél az Ld kar betegeihez képest. A medián OS 48,30 hónap volt az E-Ld karon, összehasonlítva az Ld kar 39,62 hónapjával. A halálozás kockázata 18%-kal csökkent az E-Ld kar betegeinél az Ld kar betegeihez képest (HR = 0,82; 95,4%-os CI: 0,68; 1,00; p érték = 0,0408). Lásd 8. táblázat és 2. ábra.

2. ábra: CA204004 teljes túlélés



A veszélyeztetett betegek száma

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	

Az Empliciti pomalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (CA204125)

A CA204125 egy randomizált, nyílt vizsgálat a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott Empliciti (E-Pd) hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, a refrakter vagy relabált és refrakter myeloma multiplex kezelésében, olyan betegeknél, akik korábban legalább két kezelést kaptak, beleértve a lenalidomidot és egy proteaszómagátlót (PI) is, és az utolsó terápia során, vagy az azt követő 60 napon belül a betegség progressziót mutatott. Refrakter volt a betegség, ha az progrediált a lenalidomid és egy PI kezelés alatt, vagy az azt követő 60 napon belül és az utolsó terápia során, vagy az azt követő 60 napon belül, vagy relabált és refrakter volt, ha a betegnél legalább részleges választ értek el az előző lenalidomid és egy PI kezelés alatt, de 6 hónapon belül progrediált és az utolsó terápia során, vagy az azt követő 60 napon belül alakult ki a progresszív betegség. Az E-Pd klinikai vizsgálatokból kizárták a 2. vagy annál magasabb fokozatú perifériás neuropathiában szenvedő betegeket.

Összesen 117 beteget randomizáltak kezelésre 1:1 arányban a következő kezelésre: 60-at pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált elotuzumabra (E-Pd) és 57-et pomalidomid és dexametazonra (Pd). A kezelést 4 hetes (28 napos) ciklusokban a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig alkalmazták. A 10 mg/ttkg elotuzumabot intravénásan adták minden héten az első 2 ciklusban, majd azt követően 20 mg/ttkg-ot minden 4. héten.

A dexametazont minden ciklus 1., 8., 15. és 22. napján adták. Az Empliciti infúzió beadásának hetein a dexametazont az Empliciti infúzió előtt osztott dózisban adták: ≤ 75 éves betegeknél egy 28 mg-os *per os* dózist és egy 8 mg-os intravénás dózist, 75 év feletti betegeknél pedig egy 8 mg-os *per os* dózist és egy 8 mg-os intravénás dózist. Az Empliciti infúzió nélküli heteken és a kontrollcsoportban a dexametazont a ≤ 75 éves betegeknél egy 40 mg-os *per os* dózisban, a 75 év feletti betegeknél pedig egy 20 mg-os *per os* dózisban adták. A tumorválaszt minden 4. héten értékelték.

A demográfiai és a kiindulási jellemzők kiegyenlítettek voltak a terápiás karok között. A medián életkor 67 év volt (tartomány: 36–91), a betegek 62%-a 65 évnél idősebb volt, a betegek 57%-a volt férfi, fehér bőrrűk tették ki a vizsgálati populáció 77%-át, 21% volt ázsiai és 1% fekete bőrrű. A nemzetközi fokozati rendszer (International Staging System – ISS) stádium beosztása alapján a betegek 50%-a I-es, 38%-a II-es és 12%-a III-as stádiumú volt. A FISH vizsgálattal meghatározott del(17p), t(4;14) és t(14;16) kromoszómarendellenességek sorrendben a betegek 5%, 11%, illetve

7%-ánál voltak jelen. Tizenegy (9,4%) betegnél volt jelen magas kockázatú myeloma. A korábbi kezelések medián száma 3 volt. A betegek 87%-a volt refrakter a lenalidomidra, 80% valamely PI készítményre és 70%-uk lenalidomidra és PI készítményre is. A korábbi kezelések közé tartozott: összejt transzplantáció (55%), bortezomib (100%), lenalidomid (99%), ciklofoszfamid (66%), melfalán (63%), karfilzomib (21%), ixazomib (6%) és daratumumab (3%).

A terápiás ciklusok medián száma 9 volt az E-Pd karon és 5 a Pd karon.

Az elsődleges végpont a vizsgálóorvos által, a módosított International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumok alapján értékelt PFS volt. A medián PFS az ITT populációban 10,25 hónap (95%-os CI: 5,59; nem becsülhető (non-estimable-NE) volt az E-Pd karon és 4,67 hónap (95%-os CI: 2,83; 7,16) volt a Pd karon. A PFS-t és az ORR-t az IRC is értékelte.

A vizsgálóorvos és az IRC által értékelt PFS eredményeket a 10. táblázat foglalja össze (9,1 hónapos minimális utánkövetéssel). A vizsgálóorvos által meghatározott PFS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbe a 3. ábrán látható.

10. táblázat: CA204125 progressziómentes túlélés és teljes terápiás válasz

	A vizsgálóorvos által végzett értékelés		Az IRC által végzett értékelés ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Relatív hazard [95%-os CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Stratifikált lograng-próba p-érték ^a	0,0078		0,0043	
Medián PFS hónapokban [95%-os CI]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Válasz				
Teljes válaszadási arány (ORR) ^b n (%) [95%-os CI]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-érték ^c	0,0029		0,0002	
Teljes remisszió (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Nagyon jó részleges remisszió (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Részleges remisszió (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinált válasz (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a a vizsgálatba való belépéskor meghatározott betegségstádium (International Staging System I-II vs III) és a randomizáláskor meghatározott, előző vonalbeli terápiák száma (2–3 vs. ≥ 4) szerint rétegzett lograng próbán alapuló p-érték.

^b módosított International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumok.

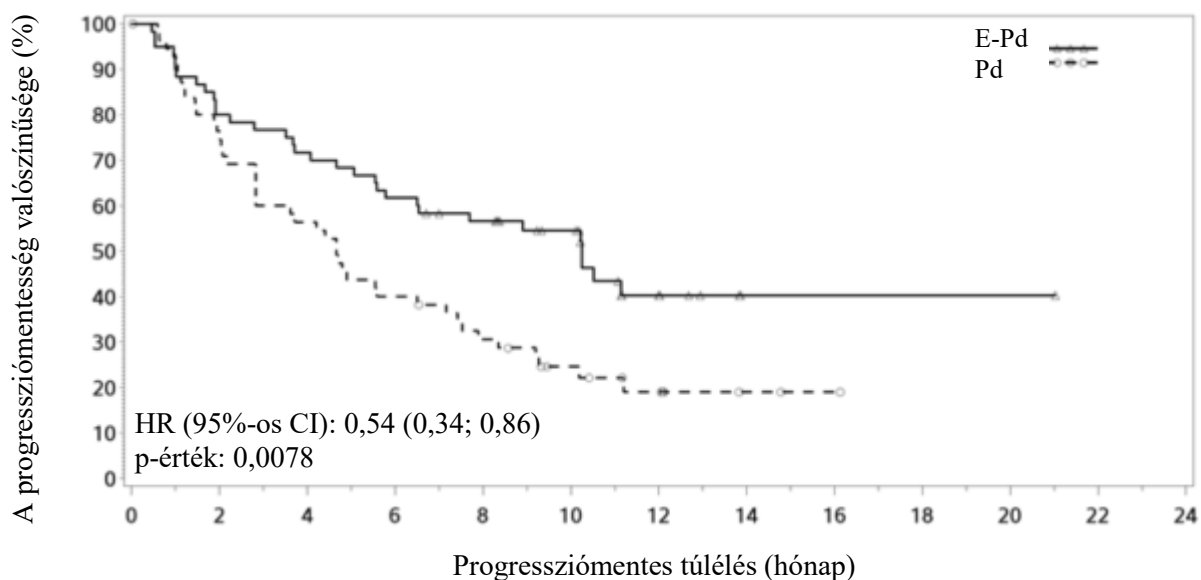
^c a vizsgálatba való belépéskor meghatározott betegségstádium (International Staging System I-II vs III) és a randomizáláskor meghatározott, előző vonalbeli terápiák száma (2–3 vs. ≥ 4) szerint rétegzett Cochran-Mantel-Haenszel khi-négyzet próbán alapuló p-érték.

^d Teljes remisszió (CR) + szigorú teljes remisszió (stringent complete response – sCR).

^e Az Empliciti csoportban a teljes remisszió aránya az elotuzumab monoklonális antitestnek az immunfixációs vizsgálattal és a szérumban protein elektroforézis vizsgálattal való interferenciája miatt alulbecsült lehet.

^f Az IRC értékelése utólagosan történt. NE: nem becsülhető (non-estimable)

3. ábra: CA204125 progressziómentes túlélés a vizsgálóorvos szerint



A veszélyeztetett betegek száma

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

A vizsgálóorvos általi PFS ITT meghatározást több alcsoportban végezték, beleértve az életkort (< 65 vs. ≥ 65), a rasszt, az ISS stádiumot, a megelőző terápiákat, a transzplantációt, az ECOG státuszt, a kreatinin-clearance-t és a citogenetikai rendellenességeket is. Az értékelt alcsoporttól függetlenül a kezelési csoportokban a PFS általában megegyezett az ITT populációban megfigyelttel. Az eredményeket azonban kellő körültekintéssel kell figyelembe venni, mert a különböző alcsoportokon belül a hatás egyöntetűségének értékelését akadályozta az egyes alcsoportokban részt vevő betegek nagyon korlátozott száma.

A vizsgálat kulcsfontosságú másodlagos végpontja a teljes túlélés (OS) volt. Az előre tervezetten legalább 78 haláleset bekövetkezése után elvégzendő végső OS-analízist elkészítették. A minimális követési idő 45,0 hónap volt. Az OS-eredmények a végső analízis során elérték a statisztikai szignifikancia szintjét. Szignifikánsan hosszabb OS volt megfigyelhető az E-Pd kar betegeinél a Pd kar betegeihez képest (HR = 0,59; 95%-os CI: 0,37; 0,93; p-érték 0,0217), ami a halálozási kockázat 41%-os csökkenését jelentette. A hatásossági eredményeket a 11. táblázat és a 4. ábra mutatja.

11. táblázat: CA204125 teljes túlélési eredmények

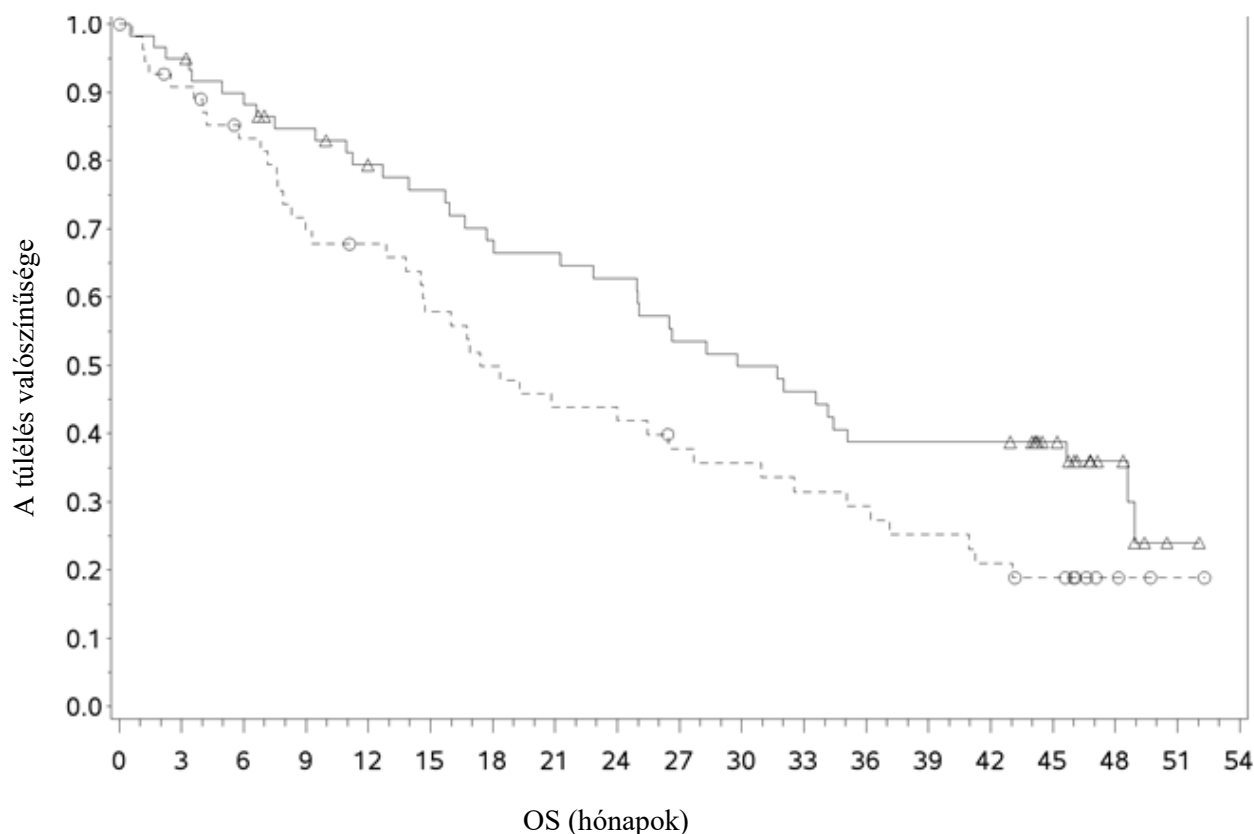
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Teljes túlélés (overall survival – OS)**		
Relatív hazard [95%-os CI]	0,59 [0,37; 0,93]	
Stratifikált lograng-próba p-érték*	0,0217***	
Medián OS hónapokban [95%-os CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* a vizsgálatba való belépéskor meghatározott betegségstádium (International Staging System I-II vs. III) és a randomizáláskor meghatározott, előző vonalbeli terápiák száma (2-3 vs. ≥ 4) szerint rétegzett lograng-próbán alapuló p-érték.

** Az OS előre meghatározott végső analízisének elvégzésre legalább 78 haláleset alapján került sor (45,0 hónapos minimális követési idővel).

*** A végső OS-analízis átlépte a statisztikai szignifikancia előre meghatározott alfa-határértékét ($p \leq 0,20$), valamint a szigorú 0,05-ös szintet.

4. ábra: CA204125 teljes túlélés



A veszélyeztetett betegek száma

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

—△— E-Pd (események: 37/60), medián és 95%-os CI: 29,80 (22,87; 45,67)
 - -○- - Pd (események: 41/57), medián és 95%-os CI: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd vs. Pd – relatív hazard és 95%-os CI: 0,59 (0,37; 0,93)
 80%-os CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-érték: 0,0217

Korrigált alfa-szint = 0,2.

A szimbólumok cenzúrázott megfigyeléseket jelölnek.

A vizsgálatba való belépéskor meghatározott betegségstádium (International Staging System I-II vs. III) és a randomizáláskor meghatározott, előző vonalbeli terápiák száma (2-3 vs. ≥ 4).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplex kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az elotuzumab farmakokinetikai (pharmacokinetics – PK) tulajdonságait myeloma multiplexben szenvedő betegeknél vizsgálták. Az elotuzumab 0,5 mg/ttkg-tól 20 mg/ttkg-ig történő dózisznöveléskor nemlineáris PK-t mutat a clearance csökkenésével.

Felszívódás

Az elotuzumab intravénás úton kerül beadásra, ezért a biohasznosulása azonnali és teljes.

Eloszlás

A javasolt adagolási séma mellett az elotuzumab (lenalidomiddal/dexametazonnal vagy pomalidomiddal/dexametazonnal kombinációban) eloszlási térfogatának mértani átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban sorrendben 5,7 l (variációs koefficiens (CV): 23%) és 5,6 l (CV: 21%).

Biotranszformáció

Az elotuzumab metabolikus útvonalát nem jellemezték. Mint egy IgG monoklonális antitest, az elotuzumab katabolikus útvonalakon keresztül, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Elimináció

10 mg/ttkg elotuzumab (lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban) teljesestclearance mértani átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban 0,194 l/nap (CV: 62,9%). A lenalidomiddal és dexametazonnal vagy pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált elotuzumab alkalmazásának abbahagyásakor az elotuzumab koncentrációk a populációban előrejelzett dinamikus egyensúlyi állapotú maximális szérumkoncentráció megközelítőleg 3%-ára (körülbelül 97%-os kimosódás, 5 felezési idővel becsülve) fognak csökkenni 3 hónap alatt.

Speciális betegpopulációk

Egy 440 beteg adatait felhasználó populációs farmakokinetikai (PK) analízis alapján az elotuzumab clearance a testtömeg növekedésével együtt növekedett, ami alátámasztja a testtömegben alapuló adagolást. A populációs PK elemzés alapján a következő tényezőknek nem volt klinikailag releváns hatása az elotuzumab clearance-ére: életkor, nem, rassz, kiindulási laktát-dehidrogenáz (LDH), albumin, vesekárosodás, enyhe májkárosodás és egyidejű alkalmazás lenalidomiddal/dexametazonnal vagy pomalidomiddal/dexametazonnal. Az elotuzumab célmediált clearance-e magasabb szérum M-protein koncentrációk mellett emelkedett.

Vesekárosodás

Egy nyílt elrendezésű vizsgálat (CA204007) értékelte a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált elotuzumab farmakokinetikai tulajdonságait olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik különböző mértékű vesekárosodásban szenvedtek (a kreatinin clearance értékeket használták a klasszifikációhoz). A vesekárosodásnak az elotuzumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását egészséges veseműködésű (CrCl > 90 ml/perc; N = 8), dialízist nem igénylő, súlyosan vesekárosodott (CrCl <30 ml/perc; N = 9), vagy dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (CrCl < 30 ml/perc; N = 9) betegeknél értékelték. Nem találtak klinikailag jelentős különbséget az elotuzumab farmakokinetikájában a súlyos vesekárosodásban szenvedő (dialízissel és dialízis nélkül) és a normál veseműködésű betegek között (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az Empliciti egy IgG1 monoklonális antitest, ami elsősorban katabolizmussal ürül, így nem valószínű, hogy a májfunkció károsodása megváltoztatja annak clearance-ét. A májkárosodásnak az Empliciti clearance-ére gyakorolt hatását populációs farmakokinetikai (PK) analízissel értékelték enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubinszint kisebb vagy egyenlő, mint a normálérték felső határa, és az aszpartát aminotranszferáz (SGOT, ill. ASAT) nagyobb mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubinszint maximum 1–1,5-szerese a normálérték felső határának, és az ASAT érték bármilyen lehet, N = 33). Nem találtak klinikailag jelentős különbségeket az Empliciti clearance-ében az enyhén károsodott májműködésű betegek és a normál májműködésű betegek között. Az elotuzumabot nem vizsgálták közepes (összbilirubin nagyobb, mint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa, és bármilyen ASAT) vagy súlyos mértékben károsodott májműködésű (összbilirubin nagyobb, mint a normálérték felső határának 3-szorosa, és bármilyen ASAT) betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az elotuzumab kizárólag a humán SLAMF7 proteint ismeri fel. Mivel az elotuzumab nem ismeri fel az SLAMF7 fehérje nem humán formáit, ezért az állatkísérletekből származó *in vivo* biztonságossági adatok irrelevánsak. Ezzel összhangban nem állnak rendelkezésre állatokon nyert karcinogenitási

adatok az elotuzumabra vonatkozóan, valamint fertilitási és embrio foetalis toxicitási vizsgálatokat sem végeztek. A nem klinikai biztonságossági információk elsősorban korlátozott mennyiségű, *in vitro* humán sejteken/szöveteken végzett vizsgálatokból származnak, melyekben biztonságossági eltéréseket nem azonosítottak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
nátrium-citrát
citromsav-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Feloldás és hígítás után

Feloldás után az injekciós üvegben lévő oldatot azonnal az infúziós zsákba kell tölteni.

Kimutatták, hogy a felhasználásra kész, feloldott és hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 24 órán át marad fenn 2°C–8°C között, fénytől védve.

Mikrobiológiai szempontból az oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C–8°C között, fénytől védve. Az elkészített vagy hígított oldat nem fagyasztható! Az oldatos infúzió az összesen 24 órából maximum 8 órán keresztül tárolható 20°C–25°C-on és szobai megvilágítás mellett. Ennek a 8 órás periódusnak magában kell foglalnia a készítmény beadásának idejét is.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es I. típusú üveg, szürke butil dugóval és rollnizott alumínium kupakkal, valamint polipropilén lepattintható védőlappal lezárt, injekciós üveg, ami vagy 300 mg vagy 400 mg elotuzumabot tartalmaz. A lepattintható védőlap elefántcsont színű a 300 mg-os kiszerelés, és kék színű a 400 mg-os kiszerelés esetén.

1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A dózis kiszámítása

Számolja ki az adagot (mg), és a beteg testtömege alapján határozza meg a 10 mg/ttkg-os vagy 20 mg/ttkg-os) dózishoz szükséges injekciós üvegek számát. Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg Empliciti kell.

- A teljes elotuzumab dózis mg-ban egyenlő a beteg kg-ban mért testtömege szorozva az elotuzumab dóziséval (10 vagy 20 mg/ttkg, lásd a 4.2 pontot).

A gyógyszer feloldása

A 12. táblázatban mutatott módon egy megfelelő méretű fecskendővel és egy 18 G-s vagy kisebb tűvel aseptikus módon oldja fel minden egyes Empliciti injekciós üveg tartalmát. Az injekcióhoz való víz hozzáadása közben esetleg enyhe ellennyomás tapasztalható, ami normális jelenség.

12. táblázat: A feloldásra vonatkozó utasítások

Hatáserősség	A feloldáshoz szükséges injekcióhoz való víz mennyisége	Az injekciós üvegben lévő, feloldott Empliciti végső térfogata (beleértve a tömör porpogácsa által kiszorított térfogatot is)	Feloldást követő koncentráció
300 mg-os injekciós üveg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg-os injekciós üveg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Tartsa az injekciós üveget függőlegesen, és az injekciós üveg forgatásával kavargassa fel az oldatot, hogy a liofilizált porpogácsa feloldódjon. Ezután néhány alkalommal fordítsa meg az injekciós üveget, hogy minden por feloldódjon, ami az injekciós üveg tetején vagy a dugón van. Kerülje az erőteljes mozgatót, NE RÁZZA! A liofilizált pornak 10 percen belül fel kell oldódnia.

A maradék szilárd halmazállapotú anyagok teljes feloldódását követően hagyja az elkészített oldatot 5–10 percig állni. A feloldott készítmény színtelen vagy enyhén sárga és tiszta vagy nagyon opálfényű oldat. A beadás előtt az Emplicitit meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Az oldatot el kell dobni, ha bármilyen szemcsés anyag, vagy elszíneződés észlelhető benne.

Az oldatos infúzió elkészítése

Az előkészített oldatot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz injekcióval fel kell hígítani úgy, hogy annak végleges koncentrációja az 1 – 6 mg/ml közötti tartományban legyen. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy az 5%-os glükóz injekció térfogatát úgy kell korrigálni, hogy az Empliciti semmilyen beadott dózisa esetén ne haladja meg az 5 ml/ttkg-ot.

Számítsa ki a hígítószer (a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy az 5%-os glükóz injekció) térfogatát (ml), amely a beteg oldatos infúziójának elkészítéséhez szükséges.

Minden egyes injekciós üvegből szívja ki a számított dózishoz szükséges térfogatot, ami maximum 16 ml a 400 mg-os injekciós üveg és 12 ml a 300 mg-os injekciós üveg esetén. Minden egyes injekciós üveg kissé túltöltött, hogy biztosítsa az elegendő térfogat kinyerhetőségét.

Az adott beteg számára számított dózishoz megfelelően, a szükséges valamennyi injekciós üvegből töltsen át a készítményt egy, a számított mennyiségű hígítószerrel már tartalmazó polivinil-klorid vagy poliolefin infúziós zsákba. A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Az Empliciti kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt gyógyszert semmisítse meg!

Alkalmazás

Az egész Empliciti infúziót egy steril, pirogénmentes, alacsony protein-kötő szűrővel (pórusméret 0,2–1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül, automata infúziós pumpával kell beadni.

Az Empliciti infúzió kompatibilis:

- PVC és poliolefin tartályokkal,
- PVC infúziós szerelésekkel,
- 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon és nylon beépített szűrőkkel.

Az Empliciti beadását 10 mg/ttkg dózisonál 0,5 ml/perces, a 20 mg/ttkg dózis esetén pedig 3 ml/perces infúziós sebességgel kell elkezdni. Ha jól tolerálják, az infúzió sebessége a 3. és 4. táblázatban leírt módon lépésről lépésre emelhető (lásd 4.2 pont, Az alkalmazás módja). Az infúzió maximális sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/percet.

Az Empliciti infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C–8°C között, fénytől védve. Az elkészített vagy hígított oldat nem fagyasztható! Az oldatos infúzió az összesen 24 órából maximum 8 órán keresztül tárolható 20°C–25°C-on és szobai megvilágítás mellett. Ennek a 8 órás periódusnak magában kell foglalnia a készítmény beadásának idejét is.

Megsemmisítés

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1088/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. május 11.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. december 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓI**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓI

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervnek, illetve annak jóváhagyott

frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Empliciti 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
elotuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg elotuzumab injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg elotuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-citrát, citromsav-monohidrát és poliszorbát 80 (E433). További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1088/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Empliciti 300 mg por koncentrátumhoz
elotuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg elotuzumab injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg elotuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-citrát, citromsav-monohidrát és poliszorbát 80 (E433). További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

300 mg por koncentrátumhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
iv. alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1088/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Empliciti 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
elotuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg elotuzumab injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg elotuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-citrát, citromsav-monohidrát és poliszorbát 80 (E433). További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1088/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Empliciti 400 mg por koncentrátumhoz
elotuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg elotuzumab injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg elotuzumabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-citrát, citromsav-monohidrát és poliszorbát 80 (E433). További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

400 mg por koncentrátumhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
iv. alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1088/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Empliciti 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Empliciti 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

elotuzumab

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Empliciti és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Empliciti alkalmazása előtt
3. Hogyan kell az Emplicitit alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Emplicitit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Empliciti és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Empliciti hatóanyaga az elotuzumab, ami egy monoklonális ellenanyag, egy olyan típusú fehérje, amit úgy terveztek, hogy felismerje és hozzákapcsolódjon a szervezetben egy bizonyos célvegyülethez. Az elotuzumab egy SLAMF7 nevű célfehérjéhez kapcsolódik. A SLAMF7 nagy mennyiségben megtalálható a mielóma multiplex sejtek felszínén, valamint az immunrendszer bizonyos sejtjein (természetes ölősejtek). Amikor az elotuzumab kötődik a mielóma multiplex- vagy a természetes ölősejteken lévő SLAMF7-hez, az serkenti az Ön immunrendszerét, hogy megtámadja és elpusztítsa a mielóma multiplex sejteket.

Az Emplicitit a mielóma multiplex (a csontvelő egy rákos daganata) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Az Emplicitit lenalidomiddal és dexametazonnal vagy pomalidomiddal és dexametazonnal együtt fogják adni Önnel. A mielóma multiplex a fehérvérsejtek közé tartozó, plazmasejteknek nevezett sejtek rákos daganata. Ezek a sejtek kikerülnek a szabályozás alól, és összegyűlnek a csontvelőben. Ez a csontok és a vesék károsodását eredményezi.

Az Emplicitit akkor alkalmazzák, ha a daganatos betegség bizonyos kezelésekre nem reagált vagy azokat követően kiújult.

2. Tudnivalók az Empliciti alkalmazása előtt

Nem kaphat Emplicitit

- ha allergiás az elotuzumabra vagy a gyógyszer (6. pontban „A csomagolás tartalma és egyéb információk” felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Infúzióval összefüggő reakció

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha Önnél a 4. pont elején felsorolt infúzióval összefüggő reakciók bármelyike kialakul. Ezek a mellékhatások

főként az infúzió első adagja alatt vagy után jelentkeznek. Az infúzió beadása alatt és azt követően ellenőrizni fogják Önnél az ilyen mellékhatásokra utaló tüneteket.

Az infúzióval összefüggő reakciók súlyosságától függően a szövődmények megelőzése és a tünetek csökkentése érdekében Önnel kiegészítő kezelésre lehet szüksége, vagy az is lehet, hogy az Empliciti infúzióját felfüggesztik. Amikor a tünetek elmúlnak vagy javulnak, az infúzió sokkal lassabban folytatható, és ha a tünetek nem térnek vissza, a sebesség fokozatosan emelhető. Ha Önnel erős infúzióval összefüggő reakciója van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy nem folytatja az Empliciti-kezelést.

Minden egyes Empliciti infúzió előtt gyógyszereket fognak adni Önnel az infúzióval összefüggő reakció csökkentésére (lásd 3. pont, „Hogyan kell az Emplicitit alkalmazni? Az egyes infúziók előtt adott gyógyszerek”).

Az Empliciti-kezelés elkezdése előtt el kell olvasnia az Emplicitivel kombinációban szedett összes gyógyszer betegájékoztatójában lévő figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket is, az ezekre a gyógyszerekre vonatkozó információkért. Amikor lenalidomidot alkalmaznak, különös figyelmet kell fordítani a terhességi teszt elvégzésére és a terhesség megelőzéséhez szükséges intézkedésekre (lásd a „Terhesség és szoptatás” részt ebben a pontban).

Gyermekek és serdülők

Az Empliciti alkalmazása gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Empliciti

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Emplicitit kapó nők

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem alkalmazhatja az Emplicitit, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten azt javasolta. Az Empliciti terhes nőkre, vagy a magzatra gyakorolt lehetséges káros hatásai nem ismertek.

- Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Empliciti-kezelés ideje alatt és 120 napig a kezelés befejezése után, ha fennáll a lehetősége, hogy Ön teherbe esik.
- Amennyiben teherbe esik az Empliciti alkalmazása alatt, mondja el kezelőorvosának.

Amikor az Emplicitit lenalidomiddal vagy pomalidomiddal kombinálva adják, Önnel be kell tartania a lenalidomid vagy pomalidomid terhességmegelőzési programjában foglaltakat (lásd a lenalidomid vagy pomalidomid betegájékoztatóját). **A lenalidomid és a pomalidomid várhatóan károsítja a magzatot.**

Nem ismert, hogy az elotuzumab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy jelent-e bármilyen kockázatot az anyatejjel táplált csecsemőre. Az elotuzumabot lenalidomiddal vagy pomalidomiddal kombinációban fogják adni, és a szoptatást a lenalidomid vagy pomalidomid alkalmazása miatt abba kell hagyni.

Emplicitit kapó férfiak

Önnel óvszert kell használnia az Empliciti-kezelés alatt és 180 napig a kezelés befejezése után, annak biztosítására, hogy a partnere ne essen teherbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Empliciti befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, ha egy infúzióval összefüggő reakció kialakul Önnél (lásd, hidegrázás, magas vérnyomás, lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”), ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, vagy ne kezeljen gépeket, amíg a reakció meg nem szűnik.

Az Empliciti nátriumot tartalmaz

Az Empliciti infúzió beadása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha sószegény (alacsony nátrium-tartalmú) diétát tart. A készítmény 3,92 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotórésze) tartalmaz 300 mg-os adagonként, vagy 5,23 mg nátriumot tartalmaz 400 mg-os adagonként. Ez a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 0,2%-ának, illetve 0,3%-ának felel meg.

3. Hogyan kell alkalmazni az Emplicitit?

Mennyi Emplicitit adnak be?

Az Empliciti beadandó mennyiségét az Ön testtömege alapján fogják kiszámítani.

Hogyan adják be az Emplicitit?

Az Emplicitit egy tapasztalt egészségügyi szakember felügyelete alatt fogja megkapni. Egy gyűjtőérbe (intravénásan) adott cseppinfúzióban fogják beadni, néhány óra alatt.

Az Emplicitit 28 napos (4 hetes) terápiás ciklusokban alkalmazzák, a mielóma multiplex kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel kombinálva.

Amikor lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva alkalmazzák, akkor az Emplicitit a következőképpen adják:

- Az 1. és a 2. ciklusban hetente egyszer, az 1., 8., 15. és 22. napon.
- A 3. és az azt követő ciklusokban kéthetente egyszer, az 1. és a 15. napon.

Amikor pomalidomiddal és dexametazonnal kombinálva alkalmazzák, akkor az Emplicitit a következőképpen adják:

- Az 1. és a 2. ciklusban hetente egyszer, az 1., 8., 15. és 22. napon.
- A 3. és az azt követő ciklusokban minden 4. hét 1. napján.

Kezelőorvosa az Ön Empliciti-kezelését addig fogja folytatni, amíg az Ön betegsége javul vagy stabilizálódik és a mellékhatások elviselhetőek.

Az egyes infúziók előtt adott gyógyszerek

Az egyes Empliciti infúziók előtt az alábbi gyógyszereket kell kapnia, hogy segítsék csökkenteni a lehetséges infúzióval összefüggő reakciókat:

- allergiás reakciót csökkentő gyógyszer (antihisztamin),
- gyulladást csökkentő gyógyszer (dexametazon),
- fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer (paracetamol).

Ha kimarad egy adag Empliciti

Az Emplicitit más gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák mielóma multiplexben. Ha a kezelés során alkalmazott bármelyik gyógyszer beadását elhalasztják, megszakítják vagy abbahagyják, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy hogyan kell a kezelést folytatni.

Ha túl sok Emplicitit kapott

Mivel az Emplicitit egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna. Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túlادagolás történne, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

Ha idő előtt abbahagyja az Empliciti alkalmazását

Az Empliciti-kezelés abbahagyása megszüntetheti a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba a kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önnel, és elmagyarázza a kezelés kockázatait és előnyeit.

A klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be az elotuzumab alkalmazásakor:

Infúzióval összefüggő reakciók

Az Emplicitit infúzióval összefüggő reakciókkal hozták összefüggésbe (lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). **Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha nem érzi jól magát az infúzió beadása alatt.** Az alábbiakban az infúzióval összefüggő reakciókkal járó jellegzetes tünetek kerülnek felsorolásra:

- láz,
- hidegrázás
- magas vérnyomás

Más tünetek is jelentkezhetnek. Kezelőorvosa a tünetek kezelése érdekében mérlegelheti az infúzió sebességének csökkentését vagy az Empliciti infúzió felfüggesztését.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- láz,
- torokfájás,
- tüdőgyulladás,
- testtömeg csökkenés,
- alacsony fehérvérsejtszám,
- köhögés,
- meghűlés,
- fejfájás,
- hasmenés,
- fáradtság vagy gyengeség érzés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom
- vérrög a gyűjtőerekben (trombózis),
- hólyagképződéssel járó fájdalmas bőrkiütés (övsömör),
- éjszakai verejtékezés,
- hangulat változás,
- csökkent érzékelés, különösen a bőrön,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- fájdalom a száj/torok környékén/torokfájás.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hirtelen kialakuló életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció).

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyike kialakul Önnél. Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Emplicitit tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás után az elkészített oldatot az injekciós üvegből azonnal az infúziós zsákba kell juttatni.

Hígítás után az infúzió beadását az elkészítést követő 24 órán belül be kell fejezni. A készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatos infúziót legfeljebb 24 órán keresztül hűtőszekrényben (2°C – 8°C) lehet tárolni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Empliciti?

- A készítmény hatóanyaga az elotuzumab.
300 mg vagy 400 mg elotuzumab port tartalmazó injekciós üvegenként.
Feloldás után a koncentrátum 25 mg elotuzumabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): szacharóz, nátrium-citrát (lásd 2. pont, „Az Empliciti nátriumot tartalmaz”), citromsav-monohidrát és poliszorbát 80 (E433).

Milyen az Empliciti külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Empliciti por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz) egy fehér vagy törtfehér, egész vagy darabokra törött porpogácsa, amely egy üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba.

Az Empliciti 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Empliciti elkészítése és alkalmazása

A dózis kiszámítása

Számolja ki az adagot (mg), és a beteg testtömege (ttkg) alapján határozza meg a 10 mg/ttkg-os vagy 20 mg/ttkg-os) dózishoz szükséges injekciós üvegek számát. Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg Empliciti kell.

- A teljes elotuzumab dózis mg-ban egyenlő a beteg kg-ban mért testtömege szorozva az elotuzumab dózisával (10 vagy 20 mg/ttkg).

A gyógyszer feloldása

A 1. táblázatban mutatott módon egy megfelelő méretű fecskendővel és egy 18 G-s vagy kisebb tűvel aseptikus módon oldja fel minden egyes Empliciti injekciós üveg tartalmát. Az injekcióhoz való víz hozzáadása közben esetleg enyhe ellennyomás tapasztalható, ami normális jelenség.

1. táblázat: A feloldásra vonatkozó utasítások

Hatásérősség	A feloldáshoz szükséges injekcióhoz való víz mennyisége	Az injekciós üvegben lévő, feloldott Empliciti végső térfogata	Feloldást követő koncentráció
300 mg-os injekciós üveg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg-os injekciós üveg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Tartsa az injekciós üveget függőlegesen, és az injekciós üveg forgatásával kavargassa fel az oldatot, hogy a liofilizált porpogácsa feloldódjon. Ezután néhány alkalommal fordítsa meg az injekciós üveget, hogy minden por feloldódjon, ami az injekciós üveg tetején vagy a dugón van. Kerülje az erőteljes mozgatást, NE RÁZZA! A liofilizált pornak 10 percen belül fel kell oldódnia.

A maradék szilárd halmazállapotú anyagok teljes feloldódását követően hagyja az elkészített oldatot 5–10 percig állni. A feloldott készítmény színtelen vagy enyhén sárga és tiszta vagy nagyon opálfényű oldat. A beadás előtt az Emplicitit meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Az oldatot el kell dobni, ha bármilyen szemcsés anyag, vagy elszíneződés észlelhető benne.

Az oldatos infúzió elkészítése

Az előkészített oldatot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz injekcióval fel kell hígítani úgy, hogy annak végleges koncentrációja az 1 - 6 mg/ml közötti tartományban legyen. A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy az 5%-os glükóz injekció térfogatát úgy kell korrigálni, hogy az Empliciti semmilyen beadott dózisa esetén ne haladja meg az 5 ml/ttkg-ot.

Számítsa ki a hígítószer (a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy az 5%-os glükóz injekció) térfogatát (ml), amely a beteg oldatos infúziójának elkészítéséhez szükséges.

Minden egyes injekciós üvegből szívja ki a számított dózishoz szükséges térfogatot, ami maximum 16 ml a 400 mg-os injekciós üveg és 12 ml a 300 mg-os injekciós üveg esetén. Minden egyes injekciós üveg kissé túltöltött, hogy biztosítsa az elegendő térfogat kinyerhetőségét.

Az adott beteg számára kiszámított dózisnak megfelelően, a szükséges valamennyi injekciós üvegből töltsse át a készítményt egy, a számított mennyiségű hígítószerrel már tartalmazó polivinil-klorid vagy poliolefin infúziós zsákba. A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Az Empliciti kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt gyógyszert semmisítse meg.

Alkalmazás

Az egész Empliciti infúziót egy steril, pirogénmentes, alacsony protein-kötő szűrővel (pórusméret 0,2–1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül, automata infúziós pumpával kell beadni.

Az Empliciti infúzió kompatibilis:

- PVC és poliolefin tartályokkal,
- PVC infúziós szerelésekkel,
- 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon és nylon beépített szűrőkkel.

A 10 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

Az Empliciti 10 mg/ttkg-os adagjának beadását 0,5 ml/perces infúziós sebességgel kell elkezdni. Ha jól tolerálják, az infúzió sebessége a 2. táblázatban leírt módon lépcsőről lépésre emelhető. Az infúzió maximális sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/percet.

2. táblázat: A 10 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

1. ciklus, 1. dózis		1. ciklus, 2. dózis		1. ciklus, 3. és 4. dózis és minden azt követő ciklus
Időintervallum	Sebesség	Időintervallum	Sebesség	Sebesség
0–30 perc	0,5 ml/perc	0–30 perc	3 ml/perc	5 ml/perc*
30–60 perc	1 ml/perc	≥ 30 perc	4 ml/perc*	
≥ 60 perc	2 ml/perc*	-	-	

* Az infúzió befejezéséig ezzel a sebességgel kell folytatni.

A 20 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

Az Empliciti 20 mg/ttkg-os adagjának beadását 3 ml/perces infúziós sebességgel kell elkezdni. Ha az infúziót jól tolerálják, az infúzió sebessége a 3. táblázatban leírt módon lépcsőről lépésre emelhető. Az infúzió maximális sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/percet.

Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió sebességét 5 ml/percre emelték a 10 mg/ttkg dózishoz, azt 3 ml/percre kell csökkenteni az első 20 mg/ttkg-os infúziónál.

3. táblázat: A 20 mg/ttkg dózisú Empliciti infúzió beadási sebessége

1. dózis		2. dózis és minden azt követő adag
Időintervallum	Sebesség	Sebesség
0–30 perc	3 ml/perc	5 ml/perc*
≥ 30 perc	4 ml/perc*	

* Az infúzió befejezéséig ezzel a sebességgel kell folytatni.

Az Empliciti infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a

felhasználó a felelős, ami normális esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C–8°C között, fénytől védve. Az elkészített vagy hígított oldat nem fagyasztható! Az oldatos infúzió az összesen 24 órából maximum 8 órán keresztül tárolható 20°C–25°C-on és szobai megvilágítás mellett. Ennek a 8 órás periódusnak magában kell foglalnia a készítmény beadásának idejét is.

Megsemmisítés

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.