

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 400 mg elotuzumab.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab er framleitt í NS0 frumum með raðbrigða erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Stofninn er hvítur til beinhvítur massi í heilu lagi eða í molum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Empliciti er ætlað í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Empliciti er ætlað í samsettri meðferð með pomalidomidi og dexamethasoni hjá fullorðnum með endurkomið mergæxli og sem svarar ekki meðferð og sem hafa fengið a.m.k. tvær fyrri meðferðir þ.m.t. lenalidomid og proteasom hemil og sýnt var fram á að sjúkdómur ágerðist við síðustu meðferð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð á mergæxli á að hefja meðferð með elotuzumabi og hafa eftirlit með henni.

Forlyfjagjöf til að koma í veg fyrir innrennslitengd viðbrögð

Eftirfarandi forlyfjagjöf er nauðsynleg 45-90 mínútum fyrir Empliciti innrennsli (sjá kafla 4.4):

- Dexamethason 8 mg í bláæð
- H1 blokki: diphenhydramin (25-50 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildur H1 blokki.
- H2 blokki: ranitidin (50 mg í bláæð eða 150 mg til inntöku) eða jafngildur H2 blokki.
- Paracetamól (650-1000 mg til inntöku).

Stjórn náð á innrennslitengdum viðbrögðum

Gera verður hlé á innrennsli ef ≥ 2 . stigs innrennslitengd viðbrögð koma fram meðan á gjöf Empliciti stendur. Þegar viðbrögð ganga til baka að ≤ 1 . stigs á að hefja meðferð með Empliciti aftur með 0,5 ml/mín og auka má smám saman um 0,5 ml/mín. á 30 mínútna fresti eins og þolist þar til

innrennslistengd viðbrögð koma fram. Ef innrennslistengd viðbrögð komu ekki aftur fram má halda áfram að auka innrennslið (sjá töflur 3 og 4).

Hjá sjúklingum sem fá innrennslistengd viðbrögð á að fylgjast með lífsmörkum á 30 mínútna fresti í 2 klst. eftir að Empliciti innrennsli er lokið. Ef innrennslistengd viðbrögð koma aftur fram verður að stöðva Empliciti innrennsli og hefja það ekki aftur þann daginn (sjá kafla 4.4). Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með Empliciti fyrir fullt og allt og grípa til bráðaaðgerða ef mjög alvarleg innrennslistengd viðbrögð (≥ 3 . stigs) koma fram.

Skammtar og lyfjagjöf fyrir lenalidomid og dexamethason

Hver meðferðarlota er 28 dagar, sjá töflu 1 fyrir skammtaáætlun.

Meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómur versnar eða eiturvekanir verða óásættanlegar.

Ráðlagður skammtur af Empliciti er 10 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð vikulega, dag 1, 8, 15 og 22 fyrstu tvær meðferðarlöturnar og síðan á tveggja vikna fresti, dag 1 og 15.

Ráðlagður skammtur af lenalidomidi er 25 mg til inntöku einu sinni á dag, á degi 1-21 í endurteknum 28 daga lotum og a.m.k. 2 klst. eftir Empliciti innrennsli þegar það er gefið sama dag.

Gjöf dexamethasons er eftirfarandi:

- Þá daga sem Empliciti er gefið á að gefa dexamethason 28 mg til inntöku einu sinni á sólarhring 3 til 24 klst. fyrir gjöf Empliciti ásamt 8 mg í bláæð 45 til 90 mínútum fyrir Empliciti, á degi 1, 8, 15 og 22 í endurteknum 28 daga lotum.
- Þá daga sem Empliciti er ekki gefið en skammtur dexamethasons er áætlaður (dag 8 og 22 í lotu 3 og öllum síðari lotum) á að gefa 40 mg dexamethason til inntöku.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaáætlun fyrir Empliciti í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni

Lota	28 daga lotur 1 og 2				28 daga lotur 3+			
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22
Forlyfjagjöf	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg líkamsþyngdar) í bláæð	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) til inntöku	Dagur 1-21				Dagur 1-21			
Dexamethason (mg) til inntöku	28	28	28	28	28	40	28	40
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22

Fyrir viðbótarupplýsingar um lenalidomid og dexamethason sjá samantektir á eiginleikum viðkomandi lyfja.

Skammtar og lyfjagjöf fyrir pomalidomid og dexamethason

Hver meðferðarlota er 28 dagar, sjá töflu 2 fyrir skammtaáætlun.

Meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómur versnar eða eiturvekanir verða óásættanlegar.

Ráðlagður skammtur af Empliciti er 10 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð vikulega, dag 1, 8, 15 og 22 fyrstu tvær loturnar og síðan á tveggja vikna fresti og síðan 20 mg/kg líkamsþyngdar gefið dag 1 í öllum síðari lotum.

Ráðlagður skammtur af pomalidomidi er 4 mg til inntöku einu sinni á dag, á degi 1-21 í endurteknum 28 daga lotum og a.m.k. 2 klst. eftir Empliciti innrennsli þegar það er gefið sama dag.

Gjöf dexamethasons hjá fullorðnum ≤ 75 ára og hjá > 75 ára og eldri

- Þá daga sem Empliciti er gefið fá sjúklingar ≤ 75 ára dexamethason 28 mg til inntöku 3 til 24 klst. fyrir gjöf Empliciti og 8 mg í bláæð 45 til 90 mínútum fyrir gjöf Empliciti og hjá sjúklingum > 75 ára er dexamethason 8 mg til inntöku gefið 3 til 24 klst. fyrir gjöf Empliciti og 8 mg í bláæð 45 til 90 mínútum fyrir gjöf Empliciti.
- Þá daga sem Empliciti er ekki gefið en skammtur dexamethasons er áætlaður (dag 8, 15 og 22 í lotu 3 og öllum síðari lotum) á að gefa 40 mg til inntöku sjúklingum ≤ 75 ára og 20 mg til inntöku sjúklingum > 75 ára.

Tafla 2: Ráðlögð skammtaáætlun fyrir Empliciti í samsettri meðferð með pomalidomidi og dexamethasoni

Lota	28 daga lotur 1 og 2				28 daga lotur 3+			
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22
Forlyfjagjöf	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg líkamsþyngdar) í bláæð	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) til inntöku	Dagur 1-21				Dagur 1-21			
Dexamethason (mg) í bláæð	8	8	8	8	8			
Dexamethason (mg) til inntöku ≤ 75 ára	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexamethason (mg) til inntöku > 75 ára	8	8	8	8	8	20	20	20
Dagur lotu	1	8	15	22	1	8	15	22

Fyrir viðbótarupplýsingar um pomalidomid og dexamethason sjá samantektir á eiginleikum viðkomandi lyfja.

Sjá Lyfjagjöf hér fyrir neðan fyrir upplýsingar um innrennslishraða.

Skammti frestað, hlé eða stöðvun meðferðar

Ef seinkun verður á gjöf einhvers lyfs í meðferðaráætluninni, hlé gert eða meðferð þess stöðvuð má halda meðferð með hinum lyfjunum áfram eins og áætlað var. Ef meðferð með dexamethasoni til inntöku eða í bláæð er seinkað eða hlé gert á meðferðinni á gjöf Empliciti þó að byggjast á klínísku mati (t.d. hættu á ofnæmi) (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta Empliciti hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Empliciti hjá sjúklingum ≥ 85 ára. Skammtur dexamethasons ásamt pomalidomid er aðlagður samkvæmt aldri. Sjá Gjöf dexamethasons hjá fullorðnum ≤ 75 ára og hjá > 75 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Empliciti hjá sjúklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun = 60 til 89 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun = 30 til 59 ml/mín.), alvarlega skerta (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst himnuskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifr starfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Empliciti hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (heildarbilirúbín $\leq$ eðlileg efri mörk og aspartat amínótransferasa (ASAT) $>$ eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín < 1 til 1,5-föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er). Empliciti hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín $> 1,5$ til 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) eða alvarlega skerta (heildarbilirúbín > 3 -föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er) lifr starfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun Empliciti á ekki við hjá börnum við ábendingunni mergæxli.

Lyfjagjöf

Empliciti er eingöngu til notkunar í bláæð.

Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg líkamsþyngdar

Upphafsinnrennslishraði eftir blöndun og þynningu verður að vera 0,5 ml/mín. Ef innrennslid þolist vel má auka hraðann í þrepum eins og lýst er í töflu 3. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Tafla 3: Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg líkamsþyngdar

Lota 1, skammtur 1		Lota 1, skammtur 2		Lota 1, skammtur 3 og 4 og allar síðari lotur
Tími	Hraði	Tími	Hraði	Hraði
0 - 30 mín.	0,5 ml/mín.	0 - 30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
30 - 60 mín.	1 ml/mín.	≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	
≥ 60 mín.	2 ml/mín.*	-	-	

* Þessum hraða haldið áfram þar til innrennsli er lokið.

Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg líkamsþyngdar

Upphafsinnrennslishraði eftir blöndun og þynningu verður að vera 3 ml/mín. Ef innrennslid þolist vel má auka hraðann í þrepum eins og lýst er í töflu 4. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Hjá sjúklingum þar sem hraðinn hefur verið aukinn í 5 ml/mín. fyrir skammt 10 mg/kg líkamsþyngdar verður að minnka hraðann í 3 ml/mín. við fyrsta innrennsli fyrir 20 mg/kg líkamsþyngdar.

Tafla 4: Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg líkamsþyngdar

Skammtur 1		Skammtur 2 og allir síðari skammtar
Tími	Hraði	Hraði
0-30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	

* Þessum hraða haldið þar til innrennsli er lokið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu Empliciti fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum lenalidomids, pomalidomids og dexamethsons sem notuð eru samhliða Empliciti.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingum sem fá elotuzumab (sjá kafla 4.8).

Forlyfjagjöf sem samanstendur af dexamethasoni, H1 blokka, H2 blokka og paracetamóli er nauðsynleg fyrir Empliciti innrennsli (sjá kafla 4.2 Forlyfjagjöf). Tíðni innrennslistengdra viðbragða var mikið hærri hjá sjúklingum sem fengu ekki forlyfjagjöf.

Ef einhver einkenni innrennslistengdra viðbragða ná ≥ 2 . stigi verður að gera hlé á Empliciti innrennsli og beita viðeigandi lækisfræðilegum aðgerðum og stuðningi. Hjá sjúklingum sem fá innrennsli viðbrögð á að fylgjast með lífsmörkum á 30 mínútna fresti í 2 klst. eftir að Empliciti innrennsli er lokið. Þegar viðbrögðin hafa gengið til baka (einkenni ≤ 1 . stig) má hefja innrennsli með Empliciti aftur á upphafsinnrennslishraðanum 0,5 ml/mín. Ef einkennin koma ekki aftur fram má auka innrennslishraðann smám saman á 30 mínútna fresti í að hámarki 5 ml/mín. (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf).

Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með Empliciti fyrir fullt og allt og grípa til bráðaaðgerða ef mjög alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram. Sjúklingar með væg eða miðlungsmikil innrennslistengd viðbrögð geta haldið áfram að fá Empliciti með minni innrennslishraða og undir nánu eftirliti (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf).

Ábendingar fyrir lyf sem notuð eru ásamt Empliciti

Empliciti er notað ásamt öðrum lyfjum, því eiga ábendingar fyrir þau lyf einnig við í samsettri meðferð. Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða Empliciti.

Sýkingar

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með mergæxli er tíðni allra sýkinga þ.m.t. lungnabólgu hærri hjá sjúklingum sem fá Empliciti (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum og ráða bót á sýkingum með hefðbundinni meðferð.

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli þar sem gerður var samanburður á meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni og meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni (CA204004) var tíðni annarra frumkominna illkynja sjúkdóma og einkum fastra æxla og húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Empliciti (sjá kafla 4.8). Þekkt er að aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar tengjast útsetningu fyrir lenalidomídi sem jókst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomídi og dexamethasoni miðað við meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni. Tíðni illkynja blóðsjúkdóma var sú sama hjá báðum meðferðarhópunum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til annarra frumkominna illkynja sjúkdóma.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 3,92 mg af natríum í hverju 300 mg hettuglasi eða 5,23 mg af natríum í hverju 400 mg hettuglasi sem jafngildir 0,2% eða 0,3% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar. Þar sem Empliciti er mannaaðlagð einstofna mótefni er ekki gert ráð fyrir að það umbroti fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ensíma eða annarra umbrotsensíma lyfja og ekki er gert ráð fyrir að hömlun eða örvum þessara ensíma við samhliða gjöf annarra lyfja hafi áhrif á lyfjahvörf Empliciti.

Empliciti getur greinst við rafdrátt sermispróteina og greiningu með mótefnalitun hjá sjúklingum með mergæxli sem getur truflað rétta skilgreiningu á svörun. Elotuzumab í blóði sjúklings getur valdið litlum toppi snemma á gamma sviði við rafdrátt sermispróteina, sem er IgGk við mótefnalitun. Þessi truflun getur haft áhrif á ákvörðun á algjörrí svörun og hugsanlegu bakslagi eftir algjöra svörun hjá sjúklingum með IgG kappa mergæxlisprótein.

Ef aukatoppar eru til staðar við mótefnalitun, skal útiloka möguleikann á tvístofna gammagalla (biclonal gammopathy).

Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum lenalidomids, pomalidomids og dexamethasons sem notuð eru samhliða Empliciti.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ekki má nota Empliciti á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri nema meðferð með elotuzumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan meðferð stendur og í 120 daga eftir að henni lýkur.

Karlkyns sjúklingar verða að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan á meðferð stendur og í 180 daga eftir meðferð ef að rekkjunautur er þungaður eða á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Reynsla af notkun elotuzumabs á meðgöngu er ekki fyrir hendi. Elotuzumab verður gefið ásamt lenalidomidi sem má ekki nota á meðgöngu. Upplýsingar úr dýrarannsóknnum á eiturverkun á æxlun eru ekki fyrirbyggjandi, þar sem hentugt dýralíkan er ekki fyrir hendi. Ekki má nota Empliciti á meðgöngu nema meðferð með elotuzumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Áður en meðferð hefst er mikilvægt að skoða samantektir á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða Empliciti. Þegar Empliciti er notað ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi er hætt á skaðlegum áhrifum á fóstur þ. á m. verulegum lífshættulegum fæðingargöllum í tengslum við þessi lyf og nauðsynlegt er að fylgja kröfum um að koma í veg fyrir þungun þ.m.t. þungunarpróf og getnaðarvarnir. Lenalidomid og pomalidomid eru í blóði og sæði hjá sjúklingum sem nota lyfið. Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins varðandi kröfur um getnaðarvarnir þar sem lyfið greinist í sæði og smitast með sæði og fyrir nánari upplýsingar. Sjúklingar sem fá Empliciti ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi eiga að fylgja áætlun lenalidomids eða pomalidomids til að koma í veg fyrir þungun.

Brjóstagjöf

Ekki er gert ráð fyrir að elotuzumab skiljist út í brjóstamjólk. Elotuzumab verður gefið ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi og stöðva á brjóstagjöf vegna meðferðar með lenalidomidi eða pomalidomidi.

Frjósemi

Rannsóknir til að meta áhrif elotuzumabs á frjósemi hafa ekki verið gerðar. Því eru áhrif elotuzumabs á frjósemi hjá körlum og konum ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við aukaverkanir sem greint hefur verið frá er ekki gert ráð fyrir að Empliciti hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum sem fá innrennslistengd viðbrögð að aka hvorki né nota vélar fyrr en einkennin ganga til baka.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Öryggi elotuzumabs hefur verið metið hjá alls 682 sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið elotuzumab ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (451 sjúklingur), bortezomibi og dexamethasoni (103 sjúklingar) eða pomalidomidi og dexamethasoni (128 sjúklingar) í 8 sameinuðum klínískum rannsóknum. Flestar aukaverkanirnar voru vægar til miðlungsmiklar (1. eða 2. stigs).

Alvarlegasta aukaverkunin sem getur komið fram meðan á meðferð með elotuzumabi stendur er lungnabólga.

Algengustu aukaverkanirnar (koma fyrir hjá > 10% sjúklinga) við elotuzumab meðferð eru innrennslistengd viðbrögð, niðurgangur, ristill, nefkoksbólga, hósti, lungnabólga, sýking í efri öndunarvegi, eitilfrumnafæð og þyngdartap.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá 682 sjúklingum með mergæxli sem fengu elotuzumab í 8 klínískum rannsóknum eru sýndar í töflu 5.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem fá meðferð með Empliciti

Líffærakerfi	Aukaverkanir	Heildartíðni	Tíðni 3/4 stigs
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga ^a	Mjög algengar	Algengar
	Ristill ^b	Algengar	Sjaldgæfar
	Sýking í efri öndunarvegi	Mjög algengar	Algengar
	Nefkoksbólga	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð ^c	Mjög algengar	Algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar	Algengar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Ofnæmi	Algengar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Breytt geðslag	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Snertiskynsminnkun	Algengar	Sjaldgæfar
Æðar	Segamyndun í djúplægum bláæðum	Algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti ^d	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í munni og koki	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar
Húð og undirhúð	Nætursviti	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Brjóstverkur	Algengar	Algengar
	Þreyta	Mjög algengar	Algengar
	Sóttthiti	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Algengar	Sjaldgæfar

^a Hugtakið lungnabólga felur í sér eftirfarandi: lungnabólga, ódæmigerð lungnabólga, berkjulungnabólga, blaðlungnabólga (lobar pneumonia), lungnabólga af völdum baktería, lungnabólga af völdum sveppa, influensulungnabólga og lungnabólga af völdum pneumokokka.

^b Hugtakið ristill felur í sér eftirfarandi: ristill, herpes í munni og herpesveirusýking.

^c Hugtakið eitilfrumnafæð felur í sér eftirfarandi: eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

^d Hugtakið hósti felur í sér eftirfarandi: hósti, hósti með uppgangi, heilkenni hósta í efri öndunarvegi.

Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til útsetningar (öll stig og stig 3/4) í CA204004 sem er klínísk rannsókn á sjúklingum með mergæxli þar sem gerður er samanburður á meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (N = 318) og meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni (N = 317) er sýnd í töflu 6.

Tafla 6: Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til útsetningar hjá sjúklingum í CA204004 á meðferð með Empliciti miðað við sjúklinga á meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni [felur í sér fjölda tilvika hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð]

	Empliciti + Lenalidomid og dexamethason N = 318				Lenalidomid og dexamethason N = 317			
	Öll stig		Stig 3/4		Öll stig		Stig 3/4	
Aukaverkun	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)
Niðurgangur	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Sóthiti	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Þreyta	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Hósti ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nefkoksbólga	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Sýking í efri öndunarvegi	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Eitilfrumnafæð ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Höfuðverkur	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Lungnabólga ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Hvítfrumnafæð	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Ristill ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Verkur í munni og koki	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Þyngdartap	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nætursviti	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Brjóstverkur	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Segamyndun í djúplægum bláæðum	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Snerti-skynsminnkun	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Breytt geðslag	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Ofnæmi	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Hugtakið hósti felur í sér eftirfarandi: hósti, hósti með uppgangi, heilkenni hósta í efri öndunarvegi.

^b Hugtakið eitilfrumnafæð felur í sér eftirfarandi: eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

^c Hugtakið lungnabólga felur í sér eftirfarandi: lungnabólga, ódæmigerð lungnabólga, berkjulungnabólga, blaðlungnabólga (lobar pneumonia), lungnabólga af völdum baktería, lungnabólga af völdum sveppa, influensulungnabólga og lungnabólga af völdum pneumokokka.

^d Hugtakið ristill nær yfir eftirfarandi: ristill, herpes í munni og herpesveirusýkingu.

Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til útsetningar (öll stig og stig 3/4) í CA204125 sem er klínísk rannsókn hjá sjúklingum með mergæxli þar sem gerður er samanburður á meðferð með Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (N = 60) og meðferð með pomalidomidi og dexamethasoni (N = 55), er sýnd í töflu 7.

Tafla 7: Tíðni aukaverkana að teknu tilliti til aukaverkana í CA204125 hjá sjúklingum á meðferð með Empliciti miðað við sjúklinga sem fengu pomalidomid og dexamethason [felur í sér fjölda tilvika hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð]

	Empliciti + Pomalidomid og Dexamethason N = 60				Pomalidomid og Dexamethason N = 55			
	Öll stig		Stig 3/4		Öll stig		Stig 3/4	
Aukaverkun	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)	Fjöldi tilvika	Tíðni (tíðni tilvika/100 sjúklinga-ár)
Hósti ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nefkoksbólga	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Sýking í efri öndunarvegi	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Hvítfrumnafæð	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Eitilfrumnafæð ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Lungnabólga ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Ristill ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Innrennslistengd viðbrögð	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Brjóstverkur	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nætursviti	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Snerti-skynsminnkun	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Breytt geðslag	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Hugtakið hósti felur í sér eftirfarandi: hósti, hósti með uppgangi, heilkenni hósta í efri öndunarvegi.

^b Hugtakið eitilfrumnafæð felur í sér eftirfarandi: eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

^c Hugtakið lungnabólga felur í sér eftirfarandi: lungnabólga, ódæmigerð lungnabólga, berkjulungnabólga, blaðlungnabólga (lobar pneumonia), lungnabólga af völdum baktería, lungnabólga af völdum sveppa, inflúensulungnabólga og lungnabólga af völdum pneumokokka.

^d Hugtakið ristill felur í sér eftirfarandi: ristill, herpes í munni og herpesveirusýking og ristill í auga.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með mergæxli var greint frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá u.þ.b. 10% sjúklinga sem fengu forlyfjagjöf og voru á meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (N = 318) og 3% sjúklinga sem fengu forlyfjagjöf og voru á meðferð með Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (N = 60) (sjá kafla 4.4). Tíðni vægra og miðlungsmikilla innrennslistengdra viðbragða var > 50% hjá sjúklingum sem fengu ekki forlyfjagjöf. Öll tilvik innrennslistengdra viðbragða voru ≤ 3 stigs. 3. stigs innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 1% sjúklinga. Í rannsókn CA204004 voru algengustu einkenni innrennslistengdra viðbragða m.a. hiti, kuldaþrollur og háþrýstingur. Hjá fimm prósent (5%) sjúklinga þurfti að gera hlé á gjöf Empliciti í 25 mínútur (miðgildi) vegna innrennslistengdra viðbragða og meðferðinni var hætt hjá 1% vegna innrennslistengdra viðbragða. Af sjúklingum sem fengu innrennslistengd viðbrögð fengu 70% (23/33) viðbrögðin við gjöf fyrsta skammtis. Í rannsókn CA204125 komu öll innrennslistengdu viðbrögðin sem greint var frá fram í fyrstu lotunni og voru ≤ stig 2.

Sýkingar

Tíðni sýkinga þ.m.t. lungnabólgu var hærri við Empliciti meðferð en með samanburði (sjá kafla 4.4). Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með mergæxli (CA204004) var greint frá sýkingum hjá 81,4%

sjúklinga í hópnum sem fékk Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (N = 318) og 74,4% í hópnum sem fékk lenalidomid og dexamethason (N = 317). Sýkingar 3-4 stigs komu fram hjá 28% þeirra sem fengu Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni og 24,3% þeirra sem fengu lenalidomid og dexamethason. Banvænar sýkingar voru sjaldgæfar og komu fram hjá 2,5% þeirra sem fengu Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethason og 2,2% þeirra sem fengu lenalidomid og dexamethason. Tíðni lungnabólgu var hærri hjá þeim sem fengu Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni eða 15,1% og banvæn tilvik 0,6% miðað við hjá þeim sem fengu lenalidomid og dexamethason eða 11,7%, þar sem banvæn tilvik voru 0%.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með mergæxli (CA204125) var greint frá sýkingum hjá 65% sjúklinga í hópnum sem fékk Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (N = 60) og 65,5% í hópnum sem fékk pomalidomid og dexamethason (N = 55). Sýkingar 3-4 stigs komu fram hjá 13,3% þeirra sem fengu Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni og 21,8% þeirra sem fengu pomalidomid og dexamethason. Greint var frá banvænum sýkingum (þ.e. 5. stigs) hjá 5% sjúklinga sem fengu Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni og 3,6% þeirra sem fengu pomalidomid og dexamethason.

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Tíðni annarra frumkominna illkynja sjúkdóma var hærri við Empliciti meðferð en með samanburði (sjá kafla 4.4). Í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli (CA204004) komu ífarandi frumkomnir illkynja sjúkdómar í ljós hjá 6,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (N = 318) og 4,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni (N = 317). Þekkt er að aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar tengjast útsetningu fyrir lenalidomidi sem jókst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni miðað við meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni. Tíðni illkynja blóðsjúkdóma var sú sama hjá báðum meðferðarhópnum (1,6%). Greint var frá föstum æxlum hjá 2,5% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni og 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni. Greint var frá húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli hjá 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni og 1,6% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni.

Ekki var greint frá öðrum frumkomnum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fengu Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (N = 60) en 1 (1,8%) tilvik kom fram hjá sjúklingum sem fengu pomalidomid og dexamethason (N = 55) í rannsókn CA204125.

Segamyndun í djúplægum bláæðum

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli (CA204004) var greint frá segamyndun í djúplægum bláæðum hjá 7,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (N = 318) og 3,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni (N = 317). Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með aspiríni var greint frá segamyndun í djúplægum bláæðum hjá 4,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (E-Ld) og 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni (Ld). Tíðni segamyndunar í djúplægum bláæðum borin saman milli meðferðarhópa var svipuð hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með heparíni með lítinn sameindapunga (2,2% hjá báðum meðferðarhópum) og hjá sjúklingum sem fengu K-vítamín tálma var tíðnin 0% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með E-Ld og 6,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ld.

Ónæmismyndun

Eins og við á um öll lyfjaprótein er ónæmismyndun gegn Empliciti hugsanleg. Af 390 sjúklingum í fjórum klínískum rannsóknum sem fengu meðferð með Empliciti og sem hægt var að meta með tilliti til mótefna gegn lyfinu, reyndust 72 sjúklingar (18,5%) jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu vegna meðferðarinnar samkvæmt ECL (electrochemiluminescence) mótefnamælingu. Hlutleysandi mótefni greindust hjá 19 af 299 sjúklingum í CA204004. Hjá meirihluta sjúklinga kom ónæmismyndun snemma fram á meðferðartímanum og var tímabundin og gekk til baka á 2 til 4 mánuðum. Engar greinilegar vísbendingar voru um orsakatengsl við breytt lyfjahvörf, verkun eða eiturvekanir vegna mótefna fyrir lyfinu, byggt á greiningu á lyfjahvörfum og greiningu á svörun við útsetningu.

Af 53 sjúklingum í CA204125 sem fengu Empliciti og voru metnir með tilliti til mótefna gegn lyfinu voru 19 sjúklingar (36%) jákvæðir, þar af var 1 sjúklingur viðvarandi jákvæður fyrir mótefnum gegn lyfinu vegna meðferðarinnar samkvæmt ECL greiningu. Af þessum 19 sjúklingum komu mótefni gegn lyfinu fram fyrstu 2 mánuði Empliciti meðferðar. Mótefni gegn lyfinu gengu til baka á 2 til 3 mánuðum hjá 18 (95%) sjúklingum af þessum 19. Hlutleysandi mótefni greindust hjá 2 af 53 sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint var frá ofskömmtnun hjá einum sjúklingi eftir 23,3 mg/kg líkamþyngdar af elotuzumabi ásamt lenalidomidi og dexamethasoni. Sjúklingurinn var einkennalaus og þurfti enga meðferð vegna ofskömmtnunarinnar og var fær um að halda áfram á meðferð með elotuzumabi.

Við ofskömmtnun á að fylgjast náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenneðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og mótefni samtengd við lyf, önnur einstofna mótefni og mótefni samtengd við lyf. ATC flokkur: L01FX08.

Verkunarháttur

Elotuzumab er ónæmisörvandi IgG1 einstofna mannafólgað mótefni sem beinist einkum að SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7) próteininu. SLAMF7 er tjáð í miklum mæli í mergæxlisfrumum óháð afbrigðilegum frumuæfðum. SLAMF7 er einnig tjáð í náttúrulegum drápsfrumum (natural killer cells, NK), eðlilegum plasmafrumum og öðrum ónæmisfrumum þ.m.t. nokkrum T frumu undirhópum, einkjörnungum, B frumum, átfrumum og pDC (plasmacytoid dendritic cells) frumum en greinist ekki í eðlilegum föstum vefjum eða blóðmyndandi stofnfrumum.

Elotuzumab virkjar beint náttúrulegar drápsfrumur gegnum SLAMF7 ferlið og Fc viðtaka og eykur and-mergæxlisvirkni *in vitro*. Elotuzumab beinist einnig að SLAMF7 á mergæxlisfrumum og stuðlar að drápi mergæxlisfrumna fyrir tilstilli NK miðlaðs ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) og átfrumumiðlaðs ADCP (mediated antibody-dependant cellular phagocytosis) vegna milliverkana við Fc viðtaka á sértækum ónæmisfrumum. Í forklínískum líkönum hefur verið sýnt fram á samverkandi áhrif elotuzumabs þegar það er gefið ásamt lenalidomidi, pomalidomidi eða bortezomibi.

Verkun og öryggi

Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (CA204004)

Í CA204004 sem er slembuð, opin rannsókn var verkun og öryggi Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni (E-Ld) metið hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið eina til þrjár meðferðir áður. Hjá öllum sjúklingunum hafði sjúkdómsversnun verið staðfest að lokinni síðustu meðferðinni. Sjúklingar sem svöruðu ekki lenalidomidi voru útilokaðir og 6% sjúklinganna hafði fengið meðferð með lenalidomidi áður. Eftir ígræðslu þurftu sjúklingar að jafna sig í a.m.k. 12 vikur eftir eigin stofnfrumuígræðslu og 16 vikur eftir ósamgena stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar með mýlildi í hjarta eða plasmafrumuhvítblæði voru útilokaðir frá rannsókninni.

Hæfum sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni eða lenalidomid og dexamethason (Ld). Um 4 vikna meðferðarlotur var að ræða þar til sjúkdómur versnaði eða eiturvefkanir urðu óásættanlegar. Elotuzumab 10 mg/kg líkamsþyngdar var gefið í bláæð vikulega fyrstu 2 loturnar og á tveggja vikna fresti eftir það. Fyrir Empliciti innrennsli var dexamethason gefið í aðskildum skömmtum: 28 mg til inntöku og 8 mg í bláæð. Í samanburðarhópnum og vikum án Empliciti var dexamethason 40 mg gefið til inntöku vikulega sem stakur skammtur. Lenalidomid 25 mg var gefið til inntöku einu sinni á dag fyrstu 3 vikur hverrar lotu. Æxlissvörun var metin á 4 vikna fresti.

Alls var 646 sjúklingum slembiraðað í meðferðarhópa: 321 fékk Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni og 325 fengu lenalidomid og dexamethason.

Jafnvægi var á lýðfræðilegum einkennum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 66 ár (á bilinu 37 til 91); 57% sjúklinganna voru eldri en 65 ára; 60% sjúklinganna voru karlar; 84% voru hvítir, 10% af asískum uppruna og 4% svartir. Stigun I samkvæmt ISS (International Staging System) var hjá 43% sjúklinga, stigun II hjá 32% og stigun III hjá 21% sjúklinga. Þeir frumuerfðafræðilegu þættir sem auka áhættu, del17p og t(4;14) voru til staðar hjá 32% sjúklinga og hjá 9%, í þeirri röð. Miðgildisfjöldi fyrri meðferða var 2. Þrjátíu og fimm prósent (35%) sjúklinga svöruðu ekki meðferð (versnun á eða innan 60 daga síðustu meðferðar) og 65% fengu bakslag (versnun 60 dögum eftir síðustu meðferð). Fyrri meðferðir fólu í sér: stofnfrumuígræðslu (55%), bortezomib (70%) melphalan (65%), thalidomid (48%) og lenalidomid (6%).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar, lifun án versnunar (progression-free survival (PFS)) var metinn þar sem áhættuhlutfall og heildarsvörunarhlutfall (overall response rate (ORR)) var ákvarðað samkvæmt mati blindaðrar óháðrar nefndar, IRC (Independent Review Committee). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 8 og mynd 1. Miðgildisfjöldi meðferðarlota var 19 hjá Empliciti hópnum og 14 hjá samanburðarhópnum.

Heildarlifun (OS) var aukaendapunktur og fyrirframáætluð greining á heildarlifun var áformuð eftir minnst 427 dauðsföll

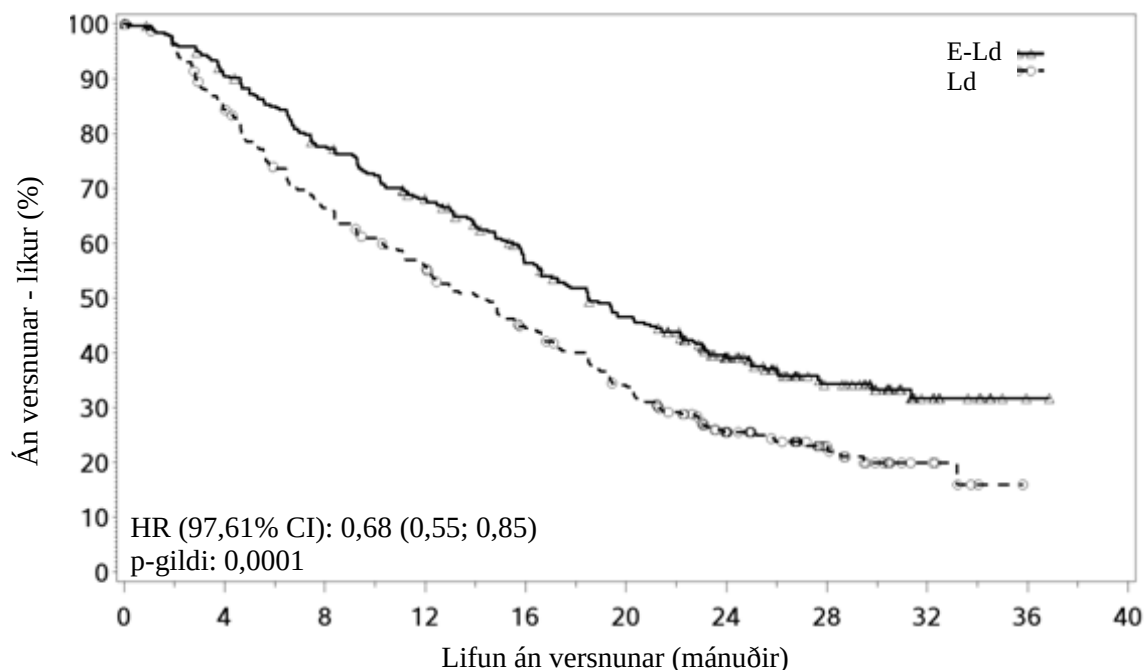
Tafla 8: CA204004 Verkunarniðurstöður

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Áhættuhlutfall [97,61% CI]	0,68 [0,55; 0,85]	
Lagskipt log-rank próf p-gildi ^a	0,0001	
Tíðni 1 árs lifunar án versnunar (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Tíðni tveggja ára lifunar án versnunar (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Tíðni þriggja ára lifunar án versnunar ^b (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Svörun		
Tíðni heildarsvörunar (ORR) ^c n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-gildi ^d	0,0002	
Algjör svörun (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Hlutasvörun (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Sameinuð svörun (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
Heildarlifun^g		
Áhættuhlutfall [95,4% CI]		0,82 [0,68; 1,00]
Lagskipt log-rank próf p-gildi		0,0408 ^h
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]
^a p-gildi byggt á log-rank prófi lagskipt samkvæmt B2 microglobulinum (<3,5 mg/l á móti ≥ 3,5 mg/l), fjöldi fyrri meðferða (1 á móti 2 eða 3) og fyrri ónæmistemprandi meðferð (engin miðað við fyrri thalidomid meðferð, aðeins miðað við aðra meðferð).		
^b Fyrirfram skilgreind greining á tíðni 3 ára lifunar án versnunar var gerð og byggðist á að lágmarki 33 mánaða eftirfylgni.		
^c Viðmið EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).		
^d p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi lagskipt samkvæmt B2 microglobulinum (<3,5 mg/l miðað við ≥ 3,5 mg/l), fjöldi fyrri meðferða (1 miðað við 2 eða 3) og fyrri ónæmistemprandi meðferð (engin miðað við fyrri thalidomid meðferð, aðeins miðað við aðra meðferð).		
^e Algjör svörun (CR) + ströng algjör svörun (sCR).		
^f Tíðni algjörar svörunar hjá Empliciti hópnum getur verið vanmetin vegna truflandi áhrifa einstofna mótefna elotuzumabs við mótefnalitun og greiningu sermispróteina við rafdrátt.		
^g Fyrirframskilgreind endanleg greining á heildarlifun var gerð og byggist á minnst 427 dauðsföllum með 70,6 mánaða lágmarks eftirfylgni.		
^h Endanleg greining á heildarlifun uppfyllti tölfræðilega marktækt ($p \leq 0,046$) skilgreind mörk samkvæmt meðferðaráætluninni.		

CI: öryggisbil

Mynd 1: CA204004 Lifun án versnunar



Fjöldi þátttakenda í áhættu

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

Samræmi var á bata sem kom í ljós við lifun án versnunar hjá öllum undirhópum án tillits til aldurs (< 65 á móti ≥ 65), áhættu, hvort sem um var að ræða frumuerfðafræðilegu skilgreiningarnar del17p eða t(4;14), stigun samkvæmt ISS, fjölda fyrri meðferða, fyrri útsetningu fyrir ónæmistemprun, fyrri útsetningu fyrir bortezomibi, stöðu bakslags, hvort meðferð var svarað eða ekki, eða nýrnastarfsemi eins og sýnt er í töflu 9.

Tafla 9: CA204004 Verkunarniðurstöður undirhópa

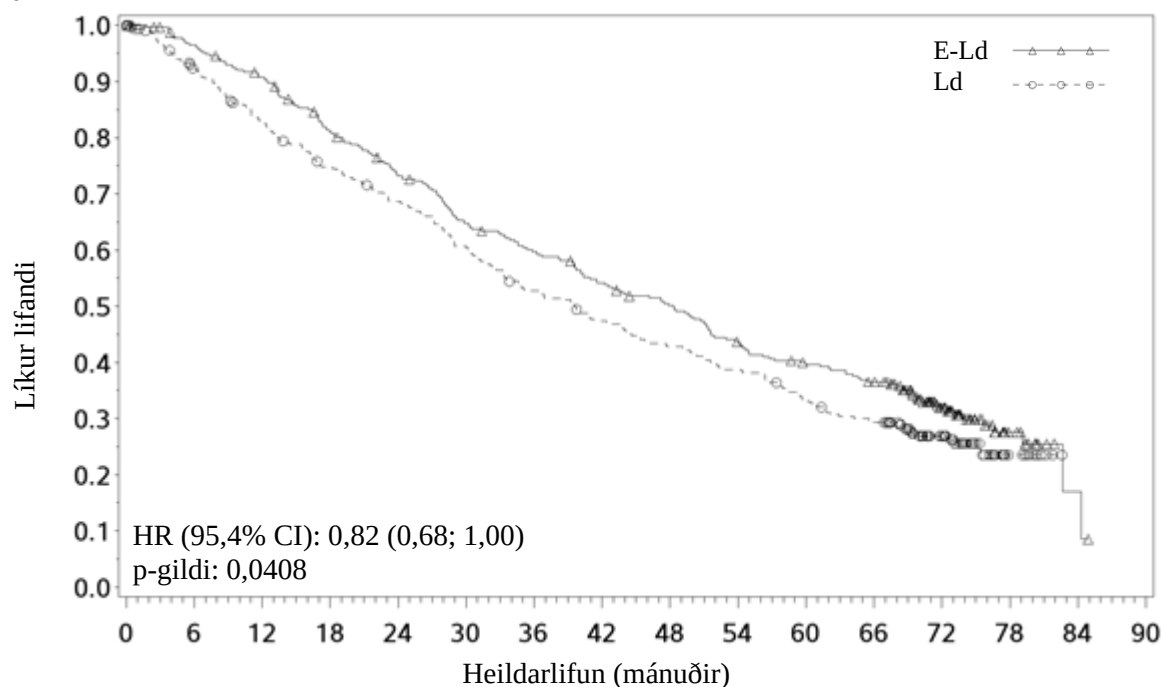
Lýsing á undirhópi	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Miðgildi lifunar án versnunar (mánuðir) [95% CI]	Miðgildi lifunar án versnunar (mánuðir) [95% CI]	
Aldur			
< 65 ára	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
> 65 ára	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Áhættuþættir			
Mikil áhætta	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Meðaláhætta	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Frumuerfðafræðilegir flokkar			
del17p til staðar	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
del17p ekki til staðar	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
t(4;14) til staðar	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
t(4;14) ekki til staðar	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
ISS stigun			
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]
Fyrri meðferðir			
Fjöldi fyrri meðferða = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Fjöldi fyrri meðferða = 2 eða 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Fyrri thalidomid meðferð	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Engin ónæmistemprandi meðferð áður	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Fyrri útsetning fyrir bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Engin útsetning fyrir bortezomib áður	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Svar við meðferð			
Bakslag	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Svöruðu ekki	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Nýrnastarfsemi			
Upphafsgildi kreatínínúthreinsunar < 60 ml/mín.	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
.			
Upphafsgildi kreatínínúthreinsunar >60 ml/mín.	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Tíðni 1, 2, 3, 4 og 5 ára heildarlifunar fyrir Empliciti ásamt lenalidomidi og dexamethasoni var 91%, 73%, 60%, 50% og 40% talið í sömu röð, miðað við 83%, 69%, 53%, 43% og 33% talið í sömu röð, fyrir meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni (sjá mynd 2).

Fyrirframáætluð endanleg greining á heildarlifun var gerð eftir 212 dauðsföll hjá E-Ld hópnum og 225 dauðsföll hjá Ld hópnum. Lágmarks eftirfylgni var 70,6 mánuðir. Tölfræðilega marktækir yfirburðir með tilliti til heildarlifunar komu fram hjá sjúklingum í E-Ld hópnum miðað við hjá

sjúklingum í Ld hópnum. Miðgildi heildarlifunar hjá E-Ld hópnum var 48,30 mánuðir og 39,62 mánuðir hjá Ld hópnum. Hjá sjúklingum í E-Ld hópnum var 18% áhættuminnkun með tilliti til dauðsfalla miðað við hjá þeim sem voru í Ld hópnum (HR = 0,82; 95,4% CI: 0,68; 1,00; p-gildi = 0,0408). Sjá töflu 8 og mynd 2.

Mynd 2: CA204004 Heildarlifun



Fjöldi þátttakenda í áhættu

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

Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (CA204125)

CA204125 er slembuð, opin rannsókn gerð til þess að meta verkun og öryggi Empliciti ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (E-Pd) hjá sjúklingum með mergæxli sem svarar ekki meðferð eða er endurkomið og svarar ekki meðferð og hafa fengið a.m.k. tvær fyrri meðferðir þ.m.t. lenalidomid og proteasom hemil og sjúkdómur hafði ágerst á 60 dögum eða innan við það við síðustu meðferð. Sjúklingar svöruðu ekki meðferð ef sjúkdómur hafði ágerst á 60 dögum eða innan við það við meðferð með lenalidomidi og proteasom hemli og á 60 dögum eða innan við það við síðustu meðferð, eða fengu bakslag og ekki svarað meðferð ef þeir höfðu náð a.m.k. hlutasvörun við fyrri meðferð með lenalidomidi og proteasom hemli en sjúkdómur ágerðist innan 6 mánaða og var orðinn ágengur á 60 dögum eða innan við það eftir að síðustu meðferð lauk. Sjúklingar með úttaugakvilla af stigi 2 eða hærra voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum með E-Pd.

Alls var 117 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu meðferð: 60 fengu elotuzumab ásamt pomalidomidi og dexamethasoni (E-Pd) og 57 fengu pomalidomid og dexamethason (Pd). Meðferð var gefin í 4 vikna lotum (28-daga lota) þar til sjúkdómur versnaði eða eiturvefkanir urðu óásættanlegar. Elotuzumab 10 mg/kg líkamsþyngdar var gefið í bláæð vikulega fyrstu 2 loturnar og 20 mg/kg líkamþyngdar á 4 vikna fresti eftir það.

Dexamethason var gefið dag 1, 8, 15 og 22 í hverri lotu. Í þeim vikum sem Empliciti innrennsli var gefið var dexamethason gefið fyrir Empliciti í aðskildum skömmtum: þeir sem voru ≤ 75 ára fengu 28 mg til inntöku og 8 mg í bláæð og þeir sem voru > 75 ára fengu 8 mg til inntöku og 8 mg í bláæð. Í vikum án Empliciti innrennslis og í samanburðarhópnum fengu þeir sem voru ≤ 75 ára 40 mg til inntöku og þeir sem voru > 75 ára fengu 20 mg dexamethason til inntöku. Æxlissvörun var metin á 4 vikna fresti.

Jafnvægi var á lýðfræðilegum einkennum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 36 til 81); 62% sjúklinganna voru eldri en 65 ára; 57% sjúklinganna voru

karlar; 77% voru hvítir, 21% af asískum uppruna og 1% svartir. Stigun I samkvæmt ISS (International Staging System) var hjá 50% sjúklinga, stigun II hjá 38% og stigun III hjá 12% sjúklinga. Litningafrávik samkvæmt FISH voru (17p) úrfelling hjá 5%, (4;14) yfirfærsla hjá 11% og (14;16) yfirfærsla hjá 7% sjúklinga. Ellefu (9,4%) sjúklinga voru með hááhættu mergæxli. Miðgildisfjöldi fyrri meðferða var 3. Áttatíu og sjö prósent (87%) sjúklinga svaraði ekki meðferð með lenalidomidi, 80% svaraði ekki meðferð með proteasom hemli og 70% sjúklinga svaraði hvorki meðferð með lenalidomidi né proteasom hemli. Fyrri meðferðir fólu í sér: stofnfrumuígræðslu (55%), bortezomib (100%), lenalidomid (99%), cyclophosphamid (66%), melphalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%), and daratumumab (3%).

Miðgildisfjöldi meðferðarlota var 9 hjá E-Pd hópnum og 5 hjá Pd hópnum.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar metið af rannsakanda samkvæmt breyttu IMWG (International Myeloma Working Group) viðmiði. Miðgildi PFS (ITT) var 10,25 mánuðir (95% CI: 5,59; ekki hægt að áætla (NE)) hjá E-Pd hópnum og 4,67 mánuðir (95% CI: 2,83; 7,16) hjá Pd hópnum. PFS og ORR var einnig metið af IRC.

Niðurstöður fyrir PFS samkvæmt rannsakanda og samkvæmt IRC eru teknar saman í töflu 10 (lágmarkseftirfylgni er 9,1 mánuður). Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt rannsakanda er sýnt á mynd 3.

Tafla 10: CA204125 Lifun án versnun ar og heildarsvörun

	Mat rannsakanda		Mat IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Áhættuhlutfall [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Lagskipt log-rank próf p-gilda ^a	0,0078		0,0043	
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum [95% CI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83 (7,62)]
Svörun				
Tíðni heildarsvörunar (ORR) ^b n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0 66,3]	15 (26,3) [15,5 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-gildi ^c	0,0029		0,0002	
Algjör svörun (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Hlutasvörun (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Sameinuð svörun (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-gildi byggt á log-rank prófi lagskiptu samkvæmt stigun sjúkdóms við upphaf rannsóknar (International Staging System I-II miðað við III) og fjöldi fyrri meðferða (2-3 miðað við ≥ 4) við slembiröðun.

^b breytt IMWG (International Myeloma Working Group) viðmið.

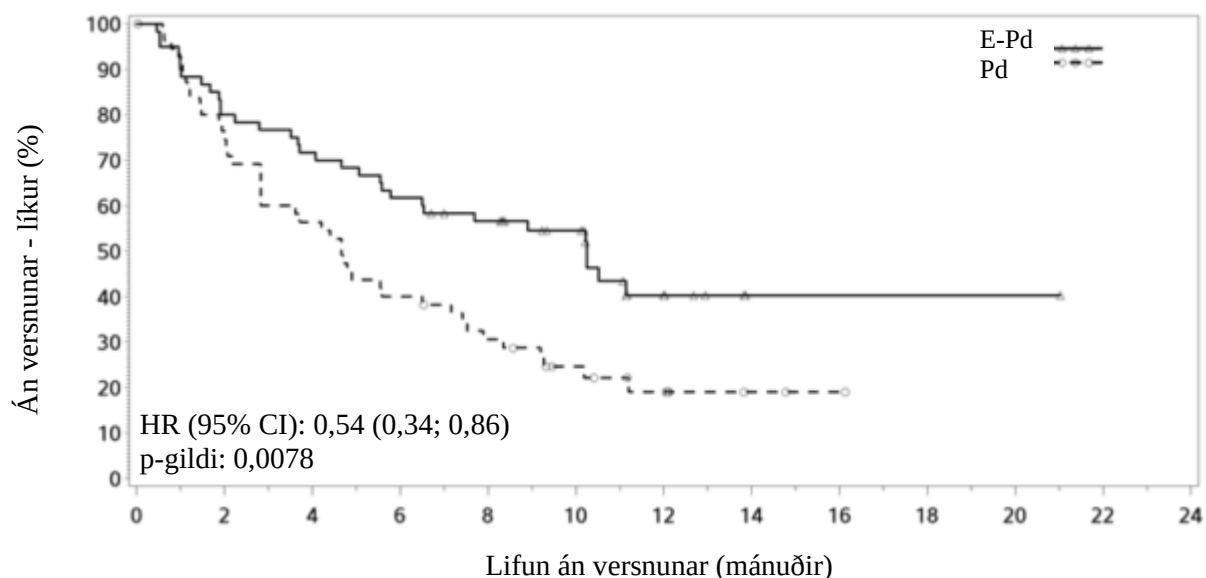
^c p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel kí-kvaðrat prófi lagskipt samkvæmt stigun sjúkdóms við upphaf rannsóknar (International Staging System I-II miðað við III) og fjöldi fyrri meðferða (2-3 miðað við ≥ 4) við slembiröðun.

^d Algjör svörun (CR) + ströng algjör svörun (sCR).

^e Tíðni algjörar svörunar hjá Emlipici hópnum getur verið vanmetin vegna truflandi áhrifa einstofna mótefna elotuzumabs við mótefnalitun og greiningu sermispróteina við rafdrátt.

^f IRC mat var gert eftir á. NE: ekki hægt að áætla (non-estimable)

Mynd 3: CA204125 Lifun án versnunar samkvæmt rannsakanda



Fjöldi þátttakenda í áhættu

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

PFS ITT úttekt rannsakanda var metin hjá nokkrum undirhópum m.a. með tilliti til aldurs (< 65 miðað við ≥ 65), kynþáttar, stigunar samkvæmt ISS, fyrri meðferða, ígræðis, áhættuflokkunar, ECOG stöðu, kreatínínúthreinsunar og frumuferðafræðilegra frábrigða. Yfirleitt var samræmi varðandi lifun án versnunar hjá ITT þýði í meðferðarhópnum með tilliti til undirhópa. Hinsvegar á að taka niðurstöðurnar með varúð þar sem samræmi með tilliti til verkunar hjá mismunandi undirhópum var metið hjá mjög takmörkuðum fjölda sjúklinga sem voru í mismunandi undirhópum sem er viss hindrun.

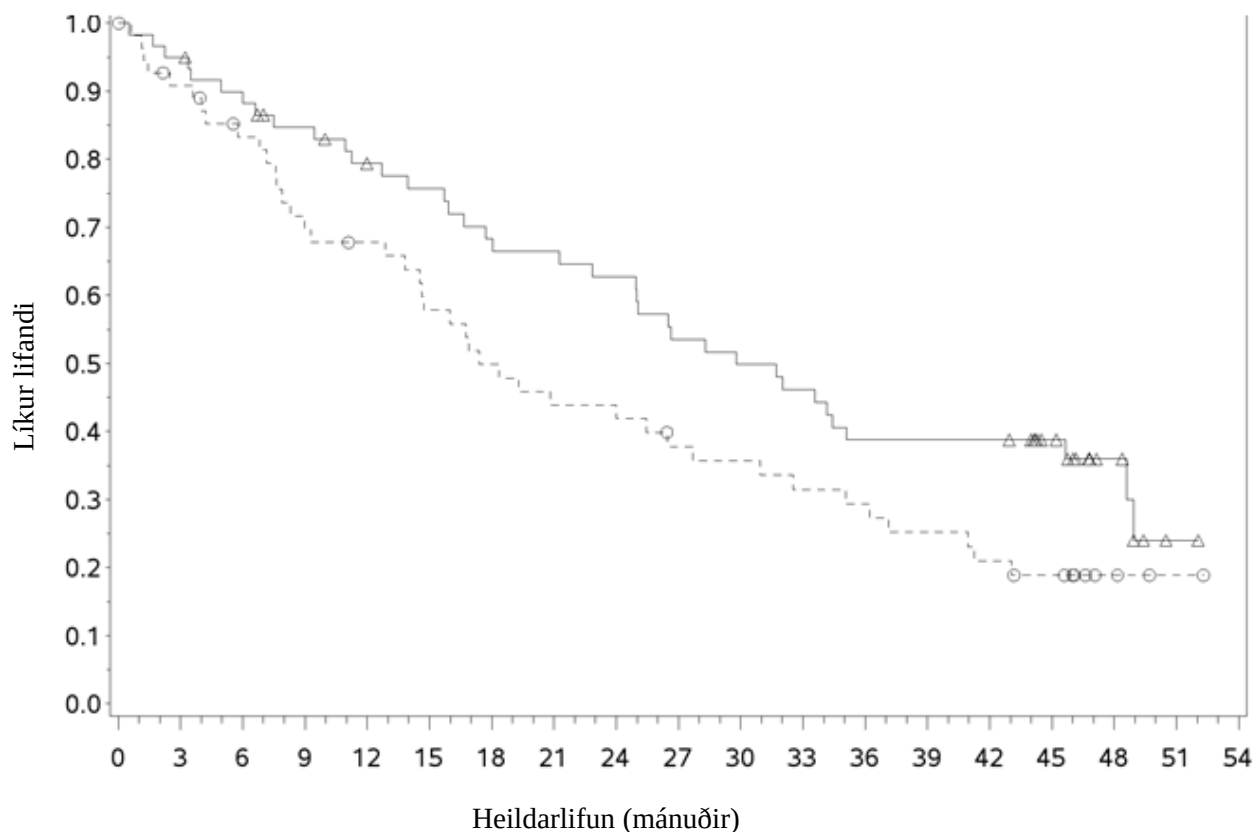
Heildarlifun(OS) var lykilaukaendapunktur rannsóknarinnar. Fyrirframáætluð endanleg greining á heildarlifun var gerð eftir minnst 78 dauðsföll. Lágmarks eftirfylgni var 45,0 mánuðir. Niðurstöður heildarlifunar náðu tölfræðilegu marktæki. Tölfræðilega marktækir yfirburðir með tilliti til heildarlifunar komu fram hjá sjúklingum í E-Pd hópnum miðað við hjá sjúklingum í Pd hópnum (HR = 0,59; 95% CI: 0,37; 0,93; p-gildi 0,0217), sem samsvarar 41% áhættuminnkun með tilliti til dauðsfalla. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 11 og mynd 4.

Tafla 11: CA204125 Heildarlifun

	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Heildarlifun (OS)**		
Áhættuhlutfall [95% CI]	0,59 [0,37; 0,93]	
Lagskipt log-rank próf p-gildi*	0,0217***	
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum [95% CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

- * p-gildi byggt á log-rank prófi lagskiptu samkvæmt stigun sjúkdóms við upphaf rannsóknar (International Staging System I-II miðað við III) og fjöldi fyrri meðferða (2-3 miðað við ≥ 4) við slembiröðun.
- ** Fyrirframskilgreind endanleg greining á heildarlifun var gerð og byggist á minnst 78 dauðsföllum (með 45,0 mánaða lágmarks eftirfylgni).
- *** Endanleg greining á heildarlifun fór yfir fyrirframáætluð tölfræðilega marktækt ($p \leq 0.20$) skilgreind alfa mörk og einnig ströng 0,05 mörk.

Mynd 4: CA204125 Heildarlifun



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

—△— E-Pd (tilvik: 37/60), miðgildi og 95% CI: 29,80 (22,87; 45,67)
 - - -○- - - Pd (tilvik: 41/57), miðgildi og 95% CI: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd miðað við Pd - áhættuhlutfall og 95% CI: 0,59 (0,37; 0,93)
 80% CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-gildi: 0,0217

Leiðrétt alfa mörk = 0,2.

Tákn standa fyrir takmarkaðar mælingar.

Lagskipt samkvæmt stigun sjúkdóms við upphaf rannsóknar (International Staging System I-II miðað við III) og fjöldi fyrri meðferða (2-3 miðað við ≥ 4) við slembiröðun.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf elotuzumabs voru rannsökuð hjá sjúklingum með mergæxli. Lyfjahvörf elotuzumabs eru ólínuleg, þar sem úthreinsun minnkar með stærri skömmtum frá 0,5-20 mg/kg líkamsþyngdar.

Frásög

Elotuzumab er gefið í bláæð og því er aðgengi tafarlaust og algjört.

Dreifing

Margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls elotuzumabs við ráðlagða skammtáætlun ásamt lenalidomidi/dexamethasoni við jafnvægi er 5,7 l (frávíksstuðull (CV): 23%) og 5,6 l (CV: 21%) ásamt pomalidomidi/dexamethasoni.

Umbrot

Umbrotsferli elotuzumabs hefur ekki verið lýst. Þar sem um IgG einstofna mótefni er að ræða er gert ráð fyrir að elotuzumab brotni niður í lítil peptíð og aminosýrur með niðurbrotsferlum.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal heildar úthreinsunar elotuzumabs við 10 mg/kg líkamsþyngdar (í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni) við jafnvægi er 0,194 l/sólarhring (CV: 62,9%). Þegar notkun elotuzumabs í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni eða ásamt pomalidomídi og dexamethasoni er hætt minnkar þéttni elotuzumabs í u.þ.b. 3% (u.þ.b. 97% skilst út eins og áætlað með 5 helmingunartímum) af áætlaðri hámarkssermisþéttni við jafnvægi sem gengið er út frá, á 3 mánuðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hjá 440 sjúklingum eykst úthreinsun elotuzumabs með aukinni líkamsþyngd sem styður að skammtar byggjast á þyngd. Greining á lyfjahvörfum bendir til að eftirfarandi þættir hafi engin klínísk mikilvæg áhrif á úthreinsun elotuzumabs: aldur, kyn, kynþáttur, upphafsgildi laktat dehydógenasa (LDH), albumín, skert nýrnastarfsemi, vægt skert lifrarstarfsemi og gjöf ásamt lenalidomídi/dexamethasoni eða pomalidomídi/dexamethasoni. Markmiðluð úthreinsun elotuzumabs eykst með aukinni þéttni M-próteins í sermi.

Skert nýrnastarfsemi

Í opinni rannsókn (CA204007) var lagt mat á lyfjahvörf elotuzumabs í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexamethasoni hjá sjúklingum með mergæxli með misskerta nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt gildum kreatínínúthreinsunar). Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf elotuzumabs voru metin hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 90 ml/mín.; N = 8), alvarlega skerta nýrnastarfsemi án skilunar (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.; N = 9) eða lokastignýrnasjúkdóm sem þarfnast skilunar (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.; N = 9). Klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum elotuzumabs var ekki fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (með eða án skilunar) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Empliciti er IgG1 einstofna mótefni sem skilst aðallega út með niðurbroti. Þannig að ólíklegt er að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun þess. Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun Empliciti voru metin með greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín ≤ og eðlileg efri mörk og ASAT > eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín < 1 til 1,5-föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT sem er; N = 33). Klínískt marktækur munur var ekki fyrir hendi á úthreinsun Empliciti hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Elotuzumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín > 1,5 til 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er) eða alvarlega skerta (heildarbilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða AST sem er) lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Elotuzumab þekkir aðeins manna SLAMF7 prótein. Þar sem elotuzumab þekkir ekki SLAMF7 prótein nema úr mönnum, eiga *in vivo* upplýsingar úr dýrarrannsóknum ekki við. Á sama hátt eru upplýsingar um krabbameinsvaldandi áhrif elotuzumabs hjá dýrum ekki fyrir hendi og rannsóknir á eiturvekunum á frjósemi og fóstur-fósturvísi voru ekki heldur gerðar. Forklínískar rannsóknir á öryggi samanstanda aðallega af takmörkuðum *in vitro* mannafrumu/vefjarannsóknum þar sem engar upplýsingar um öryggi komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Natríumsítrat
Sítrónusýrueinhýdrat
Pólýsorbit 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

4 ár.

Eftir blöndun og þynningu

Tafarlaust skal færa blönduðu lausnina úr hettuglasinu yfir í innrennslispokann.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun og þynningu í 24 klst. við 2°C - 8°C og varið gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C varið gegn ljósi. Hvorki má frysta blönduðu né þynntu lausnina. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 8 klst. af heildar 24 klst. við 20°C – 25°C og í ljósi. Tímabil lyfjagjafar á að vera innifalið í þessum 8 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá kafla 6.3 fyrir geymsluskilyrði eftir blöndun eða þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml glerhettuglas af tegund I, lokað með gráum bútýltappa og innsiglað með álhettu með pólýpropylen smelluhnappi og inniheldur annaðhvort 300 mg eða 400 mg elotuzumab. Innsiglis melluhnappurinn er beinhvítur fyrir 300 mg og blár fyrir 400 mg. Pakkningastærð er 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Útreikningur skammts

Skammt skal reikna út (mg) og ákvarða fjölda hettuglasa sem þarf fyrir skammtinn (10 mg/kg eða 20 mg/kg) byggt á líkamsþyngd. Fleiri en eitt hettuglas af Empliciti getur þurft til að fá heildarskammt fyrir sjúklinginn.

- Heildarskammtur elotuzumabs í mg jafngildir líkamsþyngd sjúklings í kg margfaldað með skammti elotuzumabs (10 eða 20 mg/kg, sjá kafla 4.2).

Blöndun hettuglasa

Hvert hettuglas Empliciti er blandað með smitgát með hentugri stærð af sprautu og nál af vídd 18 gauge eða minni eins og sýnt er í töflu 12. Lítilsháttar bakþrýstingur getur orðið þegar vatnið fyrir stungulyf er látið út í, sem er eðlilegt.

Tafla 12: Leiðbeiningar um blöndun

Styrkur	Magn af vatni fyrir stungulyf sem er nauðsynlegt til blöndunar	Endanlegt magn blandaðs Empliciti í hettuglasinu (að meðtöldu magninu sem kemur í stað massans)	Styrkur eftir blöndun
300 mg hettuglas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hettuglas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Haldið hettuglasinu uppréttu og þyrlið lausninni með því að snúa hettuglasinu til að leysa frostþurrkaða massann upp. Hvolfið hettuglasinu nokkrum sinnum til þess að leysa allt duft upp sem getur verið efst í hettuglasinu eða á tappanum. Forðist kröftugar hreyfingar. EKKI HRISTA. Frostþurrkaða duftið á að leysast upp á innan við 10 mínútum.

Þegar allt fasta efnið er alveg uppleyst á að láta blönduðu lausnina standa í 5 til 10 mínútur. Blandaða lausnin er litlaus til lítilsháttar gulleit, og tær eða mjög ópallýsandi lausn. Empliciti á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ef agnir eða mislitun kemur í ljós á að fleygja lausninni.

Undirbúningur innrennslislausnar

Blandaða lausn á að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða 5% glúkósa stungulyfi fyrir endanlega þéttni innrennslis á bilinu 1 mg/ml og 6 mg/ml. Magn natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs eða 5% glúkósa stungulyfs á að aðlaga þannig að það fari ekki yfir 5 ml/kg líkamsþyngdar fyrir hvern skammt af Empliciti.

Reiknið út magn (ml) þynningarefnis (annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða 5% glúkósa stungulyf) sem þarf fyrir blöndun innrennslislausnar fyrir viðkomandi sjúkling.

Dragið nauðsynlegt magn fyrir útreiknaðan skammt úr hverju hettuglasi að hámarki 16 ml úr 400 mg hettuglasi og 12 ml úr 300 mg hettuglasi. Í hverju hettuglasi er yfirmagn til þess að tryggja að nægjanlegt magn sé til þess að draga upp.

Færið það sem hefur verið dregið upp úr þeim hettuglösum sem á að nota í samræmi við útreiknaðan skammt viðkomandi sjúklings í einn innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýolefin sem inniheldur útreiknað magn þynningarefnis. Blandið innrennslislausnina gætilega með handvirkum snúningi. Má ekki hrista.

Empliciti er eingöngu einnota. Fargið ónotaðri lausn í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

Allt Empliciti innrennslislið skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslissetti sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2-1,2 µm), með sjálfvirkri innrennslisdælu.

Empliciti innrennslisli er samrýmanlegt með:

- ílátum úr PVC og pólýolefin
- PVC innrennslissettum
- pólýethersulfon og nælon síu með gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm.

Empliciti innrennslisli á að hefja með innrennslisraða 0,5 ml/mín. fyrir 10 mg/kg líkamsþyngdar skammt og 3 ml/mín. fyrir 20 mg/kg líkamsþyngdar skammt. Ef lyfið þolist vel má auka innrennslisraðann smátt og smátt eins og lýst er í töflu 3 og 4 (sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf). Hámarksinnrennslisraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Empliciti innrennslislausn á að nota strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C varið gegn ljósi. Hvorki má frysta blönduðu né þynntu lausnina. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 8 klst. af heildar 24 klst. við 20°C – 25°C og í ljósi. Tímabil lyfjagjafar á að vera innifalið í þessum 8 klst.

Förgun

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnar til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1088/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. maí 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
elotuzumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg elotuzumab.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbit 80 (E433). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1088/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MIÐI Á HETTUGLASI**

1. HEITI LYFS

Empliciti 300 mg þykknisstofn
elotuzumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg elotuzumab.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbit 80 (E433). Sjá fylgiseðil fyrir
frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

300 mg þykknisstofn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
i.v.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1088/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
elotuzumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg elotuzumab.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbit 80 (E433). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1088/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MIÐI Á HETTUGLASI**

1. HEITI LYFS

Empliciti 400 mg þykknisstofn
elotuzumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg elotuzumab.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbit 80 (E433). Sjá fylgiseðil fyrir
frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

400 mg þykknisstofn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
i.v.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1088/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Empliciti 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Empliciti 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

elotuzumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Empliciti og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Empliciti
3. Hvernig nota á Empliciti
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Empliciti
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Empliciti og við hverju það er notað

Empliciti inniheldur virka efnið elotuzumab sem er einstofna mótefni, tegund próteins sem ætlað er að þekkja og tengjast sérstöku markefni í líkamanum. Elotuzumab tengist markpróteini sem kallað er SLAMF7. SLAMF7 er í miklu magni á yfirborði mergæxlisfrumna og á ákveðnum frumum í ónæmiskerfinu (náttúrulegar drápsfrumur). Þegar elotuzumab tengist SLAMF7 á mergæxlisfrumunni eða náttúrulegu drápsfrumunni örvar það ónæmiskerfið til að ráðast á og eyðileggja mergæxlisfrumur.

Empliciti er notað við mergæxli (krabbamein í beinmerg) hjá fullorðnum. Empliciti verður gefið ásamt lenalidomidi og dexamethasoni eða ásamt pomalidomidi og dexamethasoni. Mergæxli er krabbamein ákveðinnar tegundar hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru plasmafrumur. Þessar frumur skipta sér stjórnlaust og safnast fyrir í beinmerg. Þetta veldur skemmdum í beinum og nýrum.

Empliciti er notað ef krabbameinið hefur ekki svarað meðferð eða hefur komið aftur eftir ákveðna meðferð

2. Áður en byrjað er að nota Empliciti

Ekki má nota Empliciti

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir elotuzumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). Talaðu við lækinn ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Innrennslitengd viðbrögð

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef innrennslitengd viðbrögð sem talin eru upp fremst í kafla 4 koma fram. Þessar aukaverkanir koma aðallega fram meðan á innrennsli fyrsta skammts stendur eða að því loknu. Fylgst verður með þér með tilliti til vísbendinga um þessi áhrif meðan á innrennslinu stendur og að því loknu.

Það fer eftir alvarleika innrennslitengdra viðbragða hvort þú þurfir viðbótarmeðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla og draga úr einkennum eða hvort hlé verði gert á innrennsli Empliciti. Þegar einkennin hverfa eða batna má halda innrennslinu áfram hæg og hraða því smám saman ef einkennin koma

ekki til baka. Læknirinn ákveður hugsanlega að halda ekki áfram Empliciti meðferð ef kröftug innrennslistengd viðbrögð koma fram.

Fyrir hvert Empliciti innrennsli færðu lyf sem draga úr innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 3 „Hvernig nota á Empliciti, Lyf sem gefin eru fyrir hvert innrennsli”).

Áður en meðferð með Empliciti hefst verður einnig að lesa varnaðarorð og varúðarreglur í fylgiseðli allra lyfja sem tekin eru ásamt Empliciti vegna upplýsinga sem tengjast þeim lyfjum. Þegar lenalidomid er notað þarf sérstaklega að vera vakandi fyrir þungunarprófunum og getnaðarvörnum (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“ í þessum kafla).

Börn og unglingar

Empliciti er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Empliciti

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Konur sem taka Empliciti

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki á að nota Empliciti á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega ráðlagt það. Áhrif Empliciti á meðgöngu eða hugsanleg skaðleg áhrif þess á fóstur eru ekki þekkt.

- Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Empliciti stendur og í 120 daga eftir að meðferð lýkur, ef einhverjar líkur eru á að þær verði þungaðar.
- Ef þungun á sér stað meðan á notkun Empliciti stendur á að láta lækninn vita.

Þegar Empliciti er gefið ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi þarf að fylgja áætlun lenalidomids eða pomalidomids til að koma í veg fyrir þungun (sjá fylgiseðil fyrir lenalidomid eða pomalidomid). **Gert er ráð fyrir að lenalidomid og pomalidomid geti haft skaðleg áhrif á fóstur.**

Ekki er þekkt hvort elotuzumab skilst út í brjóstamjólk eða hvort það er hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Elotuzumab verður gefið ásamt lenalidomidi eða pomalidomidi og stöðva á brjóstagjöf vegna meðferðar með lenalidomidi eða pomalidomidi.

Karlar sem taka Empliciti

Nota skal smökk þegar Empliciti er tekið og í 180 daga eftir að meðferð er hætt til að tryggja að rekkjunautur verði ekki þungaður.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Empliciti hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram (hiti, hrollur, hár blóðþrýstingur sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) skaltu þó hvorki aka, hjóla né nota vélar fyrr en aukaverkunin gengur til baka.

Empliciti inniheldur natríum

Láttu lækninn vita ef þú ert á natríumskertu (saltskertu) mataræði áður en þú færð Empliciti. Lyfið inniheldur 3,92 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 300 mg hettuglasi eða 5,23 mg í hverju 400 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 0,2% eða 0,3% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Empliciti

Hve mikið Empliciti á að gefa

Magn Empliciti sem þú færð er reiknað út frá líkamsþyngd.

Hvernig er Empliciti gefið

Þú færð Empliciti undir eftirliti reynds lækns. Það er gefið í bláæð með dreypi (innrennsli) á nokkrum klukkustundum.

Empliciti er gefið í meðferðarlotum sem eru 28 dagar (4 vikur) ásamt öðrum lyfjum við mergæxli.

Við gjöf ásamt lenalidomidi og dexamethasoni er Empliciti gefið samkvæmt eftirfarandi:

- Í lotu 1 og 2, einu sinni í viku, á degi 1, 8, 15 og 22.
- Í lotu 3 og síðari lotum, á tveggja vikna fresti á degi 1 og 15.

Við gjöf ásamt pomalidomidi og dexamethasoni er Empliciti gefið samkvæmt eftirfarandi:

- Í lotu 1 og 2, einu sinni í viku, á degi 1, 8, 15 og 22.
- Í lotu 3 og síðari lotum, einu sinni á 4 vikna fresti á degi 1.

Læknirinn heldur meðferð með Empliciti áfram svo lengi sem sjúkdómurinn batnar eða stendur í stað og aukaverkanir eru þolanlegar.

Lyf sem gefin eru fyrir hvert innrennsli

Nauðsynlegt er að gefa eftirfarandi lyf fyrir hvert innrennsli með Empliciti til þess að draga úr hugsanlegum innrennslistengdumviðbrögðum:

- lyf sem dregur úr ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
- lyf sem dregur úr bólgu (dexamethason)
- lyf sem dregur úr verkjum og hita (paracetamol)

Ef þú missir af Empliciti skammti

Empliciti er notað ásamt öðrum lyfjum við mergæxli. Ef seinkun verður á gjöf einhvers lyfs í meðferðinni, hlé gert eða meðferð stöðvuð ákveður læknirinn hvernig halda skuli meðferðinni áfram.

Ef notaður er stærri skammtur af Empliciti en mælt er fyrir um

Empliciti er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi þannig að ólíklegt er að þú fái of mikið. Ef svo ólíklega vill til að ofskömmtun verður, fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana.

Ef hætt er að nota Empliciti

Ef meðferð með Empliciti er hætt getur það stöðvað áhrif lyfsins. Ekki má hætta meðferðinni án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða við þig um aukaverkanirnar og útskýra áhættuna og ávinninginn af meðferðinni.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum með elotuzumabi:

Innrennslistengd viðbrögð

Empliciti hefur verið tengt innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“). **Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þér líður illa á meðan innrennsli stendur.** Hér fyrir neðan eru dæmigerð einkenni sem tengjast innrennslistengdum viðbrögðum talin upp:

- Hiti
- Hrollur
- Hár blóðþrýstingur

Önnur einkenni geta einnig komið fram. Læknirinn getur hugsanlega hægt á innrennsli eða gert hlé á því til að ráða bót á einkennunum.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti
- Særindi í hálsi
- Lungnabólga
- Þyngdartap
- Fá hvít blóðkorn
- Hósti
- Kvef
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Þreyta eða máttleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Brjóstverkur
- Blóðtappar í bláæðum (segamyndun)
- Sársaukafull húðútbrot með blöðrum (ristill, belti)
- Nætursviti
- Breytt geðslag
- Minnkað næmi, einkum í húð
- Ofnæmisviðbrögð
- Sársauki í munni/hálsi/særindi í hálsi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð

Látið lækinn tafarlaust vita ef einhver ofangreind aukaverkun kemur fram. Ekki reyna að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Empliciti

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun á tafarlaust að færa blönduðu lausnina úr hettuglasinu yfir í innrennslispokann.

Eftir þynningu verður innrennsli að vera lokið innan 24 klst. Lyfið á að nota strax. Ef það er ekki notað strax má geyma innrennslislausnina í kæli (2°C - 8°C) í allt að 24 klst.

Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Empliciti inniheldur

- Virka innihaldsefnið er elotuzumab.
Hvert hettuglas með stofni inniheldur 300 mg eða 400 mg elotuzumab.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 25 mg elotuzumab.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru súkrósi, natríumsítrat (sjá kafla 2 „Empliciti inniheldur natríum”), sítrónusýrueinhýdrat og pólýsorbat 80 (E433).

Lýsing á útliti Empliciti og pakkningastærðir

Empliciti stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn) er hvítur til beinhvítur massi í heilu lagi eða í molum sem kemur í glerhettuglasi.

Empliciti er í pakkningum með 1 hettuglasi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

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

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

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

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

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Undirbúningur og gjöf Empliciti

Útreikningur skammts

Skammt skal reikna út (mg) og ákvarða fjölda hettuglasa sem þarf fyrir skammtinn (10 mg/kg eða 20 mg/kg) byggt á líkamsþyngd. Fleiri en eitt hettuglas af Empliciti getur þurft til að fá heildarskammt fyrir sjúklinginn.

- Heildarskammtur elotuzumabs í mg jafngildir líkamsþyngd sjúklings í kg margfaldað með skammti elotuzumabs (10 eða 20 mg/kg).

Blöndun hettuglasa

Hvert hettuglas Empliciti er blandað með smitgát með hentugri stærð af sprautu og nál af vídd 18 gauge eða minni eins og sýnt er í töflu 1. Lítilsháttar bakþrýstingur getur orðið þegar vatnið fyrir stungulyf er látið út í, sem er eðlilegt.

Tafla 1: Leiðbeiningar um blöndun

Styrkur	Magn af vatni fyrir stungulyf sem er nauðsynlegt til blöndunar	Endanlegt magn blandaðs Empliciti í hettuglasinu	Styrkur eftir blöndun
300 mg hettuglas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hettuglas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Haldið hettuglasinu uppréttu og þyrlið lausninni með því að snúa hettuglasinu til að leysa frostþurrkaða massann upp. Hvolfið hettuglasinu nokkrum sinnum til þess að leysa allt duft upp sem getur verið efst í hettuglasinu eða á tappanum. Forðist kröftugar hreyfingar. EKKI HRISTA. Frostþurrkaða duftið á að leysast upp á innan við 10 mínútum.

Þegar allt fasta efnið er alveg uppleyst á að láta blönduðu lausnina standa í 5 til 10 mínútur. Blandaða lausnin er litlaus til lítilsháttar gulleit, og tær eða mjög ópallýsandi lausn. Empliciti á að skoða með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ef agnir eða mislitun kemur í ljós á að fleygja lausninni.

Undirbúningur innrennslislausnar

Blandaða lausn á að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða 5% glúkósa stungulyfi fyrir endanlega þéttni innrennslis á bilinu 1 mg/ml og 6 mg/ml. Magn natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs eða 5% glúkósa stungulyfs á að aðlaga þannig að það fari ekki yfir 5 ml/kg líkamsþyngdar fyrir hvern skammt af Empliciti.

Reiknið út magn (ml) þynningarefnis (annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða 5% glúkósa stungulyf) sem þarf fyrir blöndun innrennslislausnar fyrir viðkomandi sjúkling.

Dragið nauðsynlegt magn fyrir útreiknaðan skammt úr hverju hettuglasi að hámarki 16 ml úr 400 mg hettuglasi og 12 ml úr 300 mg hettuglasi. Í hverju hettuglasi er yfirmagn til þess að tryggja að nægjanlegt magn sé til þess að draga upp.

Færið það sem hefur verið dregið upp úr þeim hettuglösnum sem á að nota í samræmi við útreiknaðan skammt viðkomandi sjúklings í einn innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýolefin sem inniheldur útreiknað magn þynningarefnis. Blandið innrennslislausnina gætilega með handvirkum snúningi. Má ekki hrista.

Empliciti er eingöngu einnota. Fargið ónotaðri lausn í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

Allt Empliciti innrennslið skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslissetti sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2-1,2 µm), með sjálfvirkri innrennslisdælu.

Empliciti innrennsli er samrýmanlegt með:

- ílátum úr PVC og pólýolefin
- PVC innrennslisettum
- pólýethersulfon og nælon síu með gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm.

Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg líkamsþyngdar

Empliciti 10 mg/kg líkamsþyngdar innrennsli á að hefja með innrennslishraða 0,5 ml/mín. Ef lyfið þolist vel má auka innrennslishraðann smátt og smátt eins og lýst er í töflu 2. Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Tafla 2: Innrennslishraði fyrir Empliciti 10 mg/kg líkamsþyngdar

Lota 1, skammtur 1		Lota 1, skammtur 2		Lota 1, skammtur 3 og 4 og allar síðari lotur
Tími	Hraði	Tími	Hraði	Hraði
0 - 30 mín.	0,5 ml/mín.	0 - 30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
30 - 60 mín.	1 ml/mín.	≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	
≥ 60 mín.	2 ml/mín.*	-	-	

* Þessum hraða haldið þar til innrennsli er lokið.

Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg líkamsþyngdar

20 mg/kg líkamsþyngdar skammt af Empliciti innrennsli á að hefja með innrennslishraða 3 ml/mín. Ef innrennslið þolist vel má auka innrennslishraðann í þrepum eins og lýst er í töflu 3.

Hámarksinnrennslishraði má ekki vera meiri en 5 ml/mín.

Hjá sjúklingum þar sem hraðinn hefur verið aukinn í 5 ml/mín. fyrir skammt 10 mg/kg líkamsþyngdar verður að minnka hraðann í 3 ml/mín. við fyrsta innrennsli fyrir 20 mg/kg líkamsþyngdar.

Tafla 3: Innrennslishraði fyrir Empliciti 20 mg/kg líkamsþyngdar

Skammtur 1		Skammtur 2 og allir síðari skammtar
Tími	Hraði	Hraði
0 - 30 mín.	3 ml/mín.	5 ml/mín.*
≥ 30 mín.	4 ml/mín.*	

* Þessum hraða haldið áfram þar til innrennsli er lokið.

Empliciti innrennslislausn á að nota strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ og varið gegn ljósi. Hvorki má frysta blönduðu né þynntu lausnina. Innrennslislausnina má geyma að hámarki í 8 klst. af heildar 24 klst. við $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ og í ljósi. Tímabil lyfjagjafar á að vera innifalið í þessum 8 klst.

Förgun

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnarinnar til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.