

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Empliciti 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Empliciti 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Empliciti 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā pulvera flakonā ir 300 mg elotuzumaba* (elotuzumabum).

Empliciti 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā pulvera flakonā ir 400 mg elotuzumaba.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg elotuzumaba.

* Elotuzumabs tiek sintezēts NS0 šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Pulveris ir balta vai gandrīz balta viengabala vai sadalīta masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu ir indicēts multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz vienu terapiju (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Empliciti kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu ir indicēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir recidivējoša un refraktāra multiplā mieloma, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz divas terapijas, tai skaitā lenalidomīdu un proteasomu inhibitoru, un kuriem ir pierādīta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar elotuzumabu jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

Premedikācija ar infūziju saistītas reakcijas (AISR) novēršanai

Pacientiem 45-90 minūtes pirms Empliciti infūzijas jāveic šāda premedikācija (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- 8 mg deksametazona intravenozi;
- H1 blokators: difenhidramīns (25-50 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai līdzvērtīgs H1 blokators;
- H2 blokators: ranitidīns (50 mg intravenozi vai 150 mg iekšķīgi) vai līdzvērtīgs H2 blokators;
- paracetamols (650-1000 mg iekšķīgi).

AISR ārstēšana

Ja Empliciti ievadīšanas laikā rodas ≥ 2 . pakāpes AISR, infūzija ir jāpārtrauc. Pēc tam, kad reakcijas smagums ir samazinājies līdz ≤ 1 . pakāpei, Empliciti lietošana jāatsāk ar ātrumu 0,5 ml/min un, ņemot

vērā panesamību, šo ātrumu var pakāpeniski palielināt pa 0,5 ml/min ik pēc 30 minūtēm, līdz sasniegts ātrums, pie kura radās AISR. Ja AISR atkārtoti nerodas, var atsākt ātruma palielināšanu (skatīt 3. un 4. tabulu).

Pacienti, kuriem rodas AISR, ik pēc 30 minūtēm divas stundas pēc Empliciti infūzijas beigām jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji. Ja AISR rodas atkārtoti, Empliciti infūzija ir jāpārtrauc un konkrētajā dienā to atsākt nedrīkst (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti smagu (≥ 3 . pakāpe) AISR gadījumā Empliciti terapija var būt pilnībā jāizbeidz un var būt jāveic neatliekama ārstēšana.

Devas, lietojot kopā ar lenalidomīdu un deksametazonu

Katra terapijas cikla ilgums ir 28 dienas, dozēšanas shēmu skatīt 1. tabulā.

Ārstēšana jāturpina līdz brīdim, kad slimība sāk progresēt vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Empliciti ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas (ķm), ko ievada intravenozi pirmo divu ciklu laikā katru nedēļu (28 dienu ciklā) 1., 8., 15. un 22. dienā un turpmāk ik pēc divām nedēļām 1. un 15. dienā.

Lenalidomīda ieteicamā deva ir 25 mg iekšķīgi vienreiz dienā atkārtotu 28 dienu ciklu 1. - 21. dienā un vismaz divas stundas pēc Empliciti infūzijas, ja to veic tajā pašā dienā.

Deksametazonu lieto šādi:

- Empliciti ievadīšanas dienās deksametazons jālieto pa 28 mg iekšķīgi vienreiz dienā 3 – 24 stundas pirms Empliciti un vēl 8 mg intravenozi 45 - 90 minūtes pirms Empliciti atkārtotu 28 dienu ciklu 1., 8., 15. un 22. dienā;
- dienās, kad Empliciti neievada, bet deksametazona deva ir iepļānota (3. un visu turpmāko ciklu 8. un 22. dienā), deksametazons jālieto iekšķīgi pa 40 mg.

1. tabula. Empliciti ieteicamā dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu

Cikls	Pirmais un otrais 28 dienu cikls				Trešais un turpmākie 28 dienu cikli			
Cikla diena	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Premedikācija	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg ķm) intravenozi	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomīds (25 mg) iekšķīgi	1.- 21. diena				1.- 21. diena			
Deksametazons (mg) iekšķīgi	28	28	28	28	28	40	28	40
Cikla diena	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

Papildu informāciju par lenalidomīdu un deksametazonu skatīt atbilstošajā zāļu aprakstā.

Devas, lietojot kopā ar pomalidomīdu un deksametazonu

Katra terapijas cikla ilgums ir 28 dienas, dozēšanas shēmu skatīt 2. tabulā.

Ārstēšana jāturpina līdz brīdim, kad slimība sāk progresēt vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Empliciti ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķm, ko ievada intravenozi pirmo divu ārstēšanas ciklu laikā katru nedēļu 1., 8., 15. un 22. dienā un turpmāk 20 mg/kg ķm katra ārstēšanas cikla 1. dienā.

Pomalidomīda ieteicamā deva ir 4 mg iekšķīgi vienreiz dienā atkārtotu 28 dienu ciklu 1. - 21. dienā un vismaz divas stundas pēc Empliciti infūzijas, ja to veic tajā pašā dienā.

Deksametazona lietošana ≤ 75 gadus veciem un > 75 gadus veciem pieaugušajiem

- Empliciti ievadīšanas dienās ≤ 75 gadus veciem pacientiem deksametazonu lieto pa 28 mg iekšķīgi 3-24 stundas pirms Empliciti ievadīšanas un pa 8 mg intravenozi 45-90 minūtes pirms Empliciti ievadīšanas, > 75 gadus veciem pacientiem deksametazonu lieto pa 28 mg iekšķīgi 3-24 stundas pirms Empliciti ievadīšanas un pa 8 mg intravenozi 45-90 minūtes pirms Empliciti ievadīšanas;
- dienās, kad Empliciti neievada, bet deksametazona deva ir iēplānota (3. un visu turpmāko ciklu 8., 15. un 22. dienā), deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg ≤ 75 gadus veciem un iekšķīgi pa 20 mg > 75 gadus veciem pacientiem.

2. tabula. Empliciti ieteicamā dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu

Cikls	Pirmais un otrais 28 dienu cikls				Trešais un turpmākie 28 dienu cikli			
Cikla diena	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Premedikācija	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg ķm) intravenozi	10	10	10	10	20			
Pomalidomīds (4 mg) iekšķīgi	1.-21. diena				1.-21. diena			
Deksametazons (mg) intravenozi	8	8	8	8	8			
Deksametazons (mg) iekšķīgi ≤ 75 gadus veciem cilvēkiem	28.	28	28	28	28	40	40	40
Deksametazons (mg) iekšķīgi > 75 gadus veciem cilvēkiem	8	8	8	8	8	20	20	20
Cikla diena	1	8	15	22.	1.	8.	15.	22.

Papildu informāciju par pomalidomīdu un deksametazonu skatīt atbilstošos zāļu aprakstos.

Norādījumus par infūzijas ātrumu skatīt turpmāk sadaļā „Lietošanas veids”.

Lietošanas atlikšana, pārtraukšana vai izbeigšana

Ja vienu shēmā iekļauto zāļu lietošanu atliek, pārtrauc vai izbeidz, ārstēšanu ar citām zālēm drīkst turpināt, kā plānots. Taču, ja atliek vai izbeidz iekšķīgu vai intravenozu deksametazona lietošanu, Empliciti lietošana jāpamato ar klīnisku vērtējumu (piemēram, paaugstinātas jutības risku) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Empliciti deva par 65 gadiem vecākiem pacientiem nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par Empliciti drošumu un efektivitāti ≥ 85 gadus veciem pacientiem ir ļoti ierobežoti. Deksametazona devu, lietojot kombinācijā ar pomalidomīdu, koriģē atbilstoši vecumam. Skatīt iepriekš par deksametazona lietošanu ≤ 75 gadus veciem un > 75 gadus veciem pieaugušajiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss (CrCl) = 60 - 89 ml/min), vidēji smagiem (CrCl = 30 - 59 ml/min), smagiem (CrCl < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, kuras dēļ nepieciešama dialīze, Empliciti deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna (KB) līmenis ≤ normas augšējā robežu (NAR) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis > NAR vai KB no < 1 līdz 1,5 reizes NAR un jebkāds ASAT līmenis) Empliciti deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem (KB

līmenis 1,5 – 3 reizes pārsniedz NAR un jebkāds ASAT līmenis) vai smagiem (KB līmenis vairāk nekā trīs reizes pārsniedz NAR un jebkāds ASAT līmenis) aknu darbības traucējumiem Empliciti nav pētīts (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Empliciti nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā multiplās mielomas indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Empliciti ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Empliciti 10 mg/kg ķm infūzijas ātrums

Izšķīdinātā un atšķaidītā šķīduma ievadīšana jāsāk ar infūzijas ātrumu 0,5 ml/min. Ja infūzijas panesamība ir laba, infūzijas ātrumu drīkst pakāpeniski palielināt, kā aprakstīts 3. tabulā. Infūzijas maksimālais ātrums nedrīkst pārsniegt 5 ml/min.

3. tabula. Empliciti 10 mg/kg ķm infūzijas ātrums

1. cikls, 1. deva		1. cikls, 2. deva		1. cikls, 3. un 4. deva un visi turpmākie cikli
Laika intervāls	Ātrums	Laika intervāls	Ātrums	Ātrums
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Saglabājiēt šo ātrumu, līdz infūzija ir pabeigta.

Empliciti 20 mg/kg ķm infūzijas ātrums

Izšķīdinātā un atšķaidītā šķīduma ievadīšana jāsāk ar infūzijas ātrumu 3 ml/min. Ja infūzijas panesamība ir laba, infūzijas ātrumu drīkst pakāpeniski palielināt, kā aprakstīts 4. tabulā. Infūzijas maksimālais ātrums nedrīkst pārsniegt 5 ml/min.

Pacienti, kuriem, lietojot devu 10 mg/kg ķm, ātrums ir palielināts līdz 5 ml/min, pirmajā infūzijā, kad tiek ievadīta deva 20 mg/kg ķm, ātrums jāsamazina līdz 3 ml/min.

4. tabula. Empliciti 20 mg/kg ķm infūzijas ātrums

1. deva		2. un visas turpmākās devas
Laika intervāls	Ātrums	Ātrums
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Saglabājiēt šo ātrumu, līdz infūzija ir pabeigta.

Ieteikumus par Empliciti šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizlasa lenalidomīda, pomalidomīda un deksametazona, ko lieto kombinācijā ar Empliciti, zāļu apraksti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

AISR

Pacientiem, kuri saņem elotuzumabu, ziņots par AISR (skatīt 4.8.apakšpunktu).

Pirms Empliciti infūzijas jāveic premedikācija ar deksametazonu, H1 blokatoru, H2 blokatoru un paracetamolu (skatīt 4.2. apakšpunktu, sadaļu „Premedikācija”). AISR rādītājs pacientiem, kuriem nebija veikta premedikācija, bija daudz lielāks.

Ja AISR sasniedz ≥ 2 . pakāpi, Empliciti infūzija jāpārtrauc un jāsāk veikt piemēroti medicīniski un uzturoši pasākumi. Organisma stāvokļa galvenie rādītāji jākontrolē ik pēc 30 minūtēm divas stundas pēc Empliciti infūzijas pabeigšanas. Kad reakcija ir izzudusi (simptomi ≤ 1 . pakāpi), Empliciti lietošanu var atsākt ar sākotnējo infūzijas ātrumu 0,5 ml/min. Ja simptomi nerodas atkāroti, infūzijas ātrumu ik pēc 30 minūtēm var pakāpeniski palielināt līdz maksimālam ātrumam 5 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu, sadaļu „Lietošanas veids”).

Ļoti smagu AISR dēļ var būt pilnībā jāizbeidz Empliciti lietošana un jāveic neatliekama ārstēšana. Pacientiem, kuriem ir vieglas vai vidēji smagas AISR, Empliciti lietošanu drīkst turpināt ar samazinātu infūzijas ātrumu, un stingri kontrolējot (skatīt 4.2.apakšpunktu, sadaļu „Lietošanas veids”).

Nosacījumi zāļu lietošanai kopā ar Empliciti

Empliciti lieto kombinācijā ar citām zālēm, tādēļ lietošanas nosacījumi, kas noteikti šīm zālēm, attiecas arī uz kombinēto terapiju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizlasa visu kombinācijā ar Empliciti lietoto zāļu apraksti.

Infekcijas

Klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo mielomu visu infekciju, tai skaitā pneimonijas sastopamība ar Empliciti ārstētiem pacientiem bija lielāka (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jāuzrauga un infekcijas ir jāārstē ar standarta līdzekļiem.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs (OPLA)

Klīniskā pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu, kurā Empliciti kombinācijā ar lenalidomīda un deksametazona terapiju salīdzināja ar lenalidomīda un deksametazona terapiju (CA204004), otra primāra ļaundabīga audzēja (second primary malignancy – SPM), īpaši norobežotu audzēju un ne-melanomas veida ādas vēža sastopamība ar Empliciti ārstētiem pacientiem bija lielāka (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zināms, ka otra primāra ļaundabīga audzēja rašanās ir saistīta ar lenalidomīda iedarbību, kas ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombinētu terapiju ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstētiem pacientiem. Hematoloģisko ļaundabīgo audzēju rādītājs abās terapijas grupās bija vienāds. Pacienti jānovēro, vai nerodas otrs primārs ļaundabīgs audzējs.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 3,92 mg nātrija vienā 300 mg flakonā vai 5,23 mg nātrija vienā 400 mg flakonā, kas atbilst attiecīgi 0,2% vai 0,3% no PVO ieteiktā maksimālā dienas laikā uzņemamā sāls daudzuma pieaugušam cilvēkam, kas ir 2 g.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskas mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav paredzams, ka Empliciti kā humanizētu monoklonālu antivielu metabolizēs citohroma P450 (CYP) enzīmi vai citi zāles metabolizējoši enzīmi, tādēļ nav sagaidāms, ka vienlaicīgi lietoto zāļu inhibējošā vai inducējošā ietekme uz šiem enzīmiem ietekmēs Empliciti farmakokinētiku.

Empliciti var konstatēt, veicot seruma olbaltumvielu elektroforēzi (*serum protein electrophoresis* – SPEP) un seruma imūnfiksācijas pārbaudes mielomas pacientiem, un tas var ietekmēt pareizu atbildes reakcijas klasifikāciju. Elotuzumaba klātbūtne pacienta serumā var izraisīt nelielu pīķi SPEP agrīnā gamma reģionā, kas ir IgGķ seruma imūnfiksācijas pārbaudēs. Mijiedarbība var ietekmēt pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu un, iespējams, recidīvu pēc pilnīgas atbildes reakcijas pacientiem ar IgG kappa mielomas olbaltumvielu.

Ja seruma imūnfiksācijas pārbaudēs tiek atklāti papildus pīķi, jāizslēdz biklonālas gammopātijas iespēja.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizlasa lenalidomīda, pomalidomīda un deksametazona, ko lieto kombinācijā ar Empliciti, zāļu apraksti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Empliciti nedrīkst lietot reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nepieciešama ārstēšana ar elotuzumabu. Reproductīvā vecuma sievietēm ir jālieto efektīva kontracepcija šo zāļu lietošanas laikā un 120 dienas pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas. Terapijas laikā un 180 dienas pēc terapijas pacientiem vīriešiem ir jāizmanto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, ja viņu partnerēm ir grūtniecība vai viņas ir reproduktīvā vecumā un neizmanto efektīvu kontracepciju.

Grūtniecība

Pieredzes par elotuzumaba lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā nav. Elotuzumabu lieto kombinācijā ar lenalidomīdu, kas ir kontrindicēts grūtniecības laikā. Dzīvniekiem iegūti dati par ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti nav pieejami, jo trūkst atbilstošu dzīvnieku modeļu. Empliciti nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nepieciešama ārstēšana ar elotuzumabu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizlasa visu kombinācijā ar Empliciti lietoto zāļu apraksti. Lietojot Empliciti kopā ar lenalidomīdu vai pomalidomīdu, iespējama nelabvēlīga ietekme uz augli, kas ietver smagus dzīvībai bīstamus ar šiem līdzekļiem saistītus iedzimtus defektus, un ir jāievēro prasības par izvairīšanos no grūtniecības, tai skaitā par pārbaudēm un kontracepciju. Lenalidomīds un pomalidomīds ir konstatējams šīs zāles lietojošo pacientu asinīs un spermā. Prasības attiecībā uz kontracepciju (jo zāles ir konstatējamas spermā un tiek ar to pārnestas) un papildu informāciju skatīt zāļu aprakstā. Pacientiem, kuri saņem Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu vai pomalidomīdu, jāievēro attiecīgi lenalidomīda vai pomalidomīda grūtniecības novēršanas programmas nosacījumi.

Barošana ar krūti

Nav paredzams, ka elotuzumabs izdalīsies cilvēka pienā. Elotuzumabu lieto kombinācijā ar lenalidomīdu vai pomalidomīdu, un lenalidomīda vai pomalidomīda lietošanas dēļ barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi, lai novērtētu elotuzumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tādēļ elotuzumaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām, nav paredzama Empliciti ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem rodas AISR, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Elotuzumaba drošuma dati ir novērtēti kopumā 682 multiplās mielomas pacientiem, kas ārstēti ar elotuzumabu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (451 pacients), bortezomibu un deksametazonu (103 pacienti) vai pomalidomīdu un deksametazonu (128 pacienti), apvienojot 8 klīniskos pētījumus. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas līdz vidēji smagas (1. vai 2. pakāpes).

Būtiskākā nevēlamā blakusparādība, kas var rasties ārstēšanas ar elotuzumabu laikā, ir pneimonija.

Biežākās elotuzumaba terapijas nevēlamās blakusparādības (kas rodas > 10% pacientu) bija AISR, caureja, *herpes zoster*, nazofaringīts, klepus, pneimonija, augšējo elpceļu infekcija, limfopēnija un samazināta ķermeņa masa.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 682 multiplās mielomas pacientiem, kas astoņos klīniskos pētījumos ārstēti ar elotuzumabu, ir norādītas 5. tabulā.

Šīs reakcijas sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar Empliciti ārstētiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamās blakusparādības	Kopējais biežums	3./4. pakāpes biežums
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	Bieži
	Herpes zoster ^b	Bieži	Retāk
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	Bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži	Nav zināmi
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Limfopēnija ^c	Ļoti bieži	Bieži
	Leikopēnija	Bieži	Bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Anafilaktiska reakcija	Retāk	Retāk
	Paaugstināta jutība	Bieži	Retāk
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Garastāvokļa izmaiņas	Bieži	Nav zināmi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes	Ļoti bieži	Retāk
	Hipoestēzija	Bieži	Retāk
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Dziļo vēnu tromboze	Bieži	Bieži
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Klepus ^d	Ļoti bieži	Retāk
	Orofaringeālas sāpes	Bieži	Nav zināmi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja	Ļoti bieži	Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Svīšana naktī	Bieži	Nav zināmi
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Sāpes krūtīs	Bieži	Bieži
	Nogurums	Ļoti bieži	Bieži
	Drudzis	Ļoti bieži	Bieži
<i>Izmeklējumi</i>	Samazināta ķermeņa masa	Ļoti bieži	Retāk
<i>Trauma, saindēšanās un ar procedūru saistītas komplikācijas</i>	Ar infūziju saistīta reakcija	Bieži	Retāk

^a Termins „pneimonija” ietver šādus terminus: pneimonija, atipiska pneimonija, bronhopneimonija, lobāra pneimonija, bakteriāla pneimonija, sēnīšu pneimonija, pneimonija gripas gadījumā un pneimokoku pneimonija.

^b Termins „herpes zoster” ietver šādus terminus: *herpes zoster*, mutes dobuma herpes un herpes vīrusa infekcija.

^c Termins „limfopēnija” ietver šādus terminus: limfopēnija un samazināts limfocītu skaits.

^d Termins klepus ietver šādus terminus: klepus, produktīvs klepus un augšējo elpceļu klepus sindroms.

Iedarbībai pielāgotie nevēlamo blakusparādību rādītāji (visas pakāpes un 3./4. pakāpe) CA204004 pētījumā (multiplās mielomas pacientu klīniskajā pētījumā, kurā Empliciti kombinācijā ar

lenalidomīdu un deksametazonu (N = 318) salīdzina ar lenalidomīdu un deksametazonu (N = 317)) ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Iedarbībai pielāgotie nevēlamo blakusparādību rādītāji ar Empliciti ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstētiem pacientiem [ietver vairākus gadījumus visiem ārstētiem pacientiem] CA204004 pētījumā

	Empliciti + lenalidomīds un deksametazons N = 318				Lenalidomīds un deksametazons N = 317			
	Visas pakāpes		3./4. pakāpe		Visas pakāpes		3./4. pakāpe	
Nevēlamā blakusparādība	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/ 100 pacient- gadiem)	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/ 100 pacient- gadiem)	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/ 100 pacient- gadiem)	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/ 100 pacient- gadiem)
caureja;	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Drudzis	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Nogurums	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Klepus ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nazofaringīts	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Augšējo elpceļu infekcija	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Limfopēnija ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
galvassāpes;	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneimonija ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leikopēnija	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
<i>Herpes zoster</i> ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Orofaringeālas sāpes	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Samazināta ķermeņa masa	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
svīšana naktī;	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
sāpes krūtīs;	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Dziļo vēnu tromboze	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hipoestēzija	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Garastāvokļa izmaiņas	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Paaugstināta jutība	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Termins „klepus” ietver šādus terminus: klepus, produktīvs klepus un augšējo elpceļu klepus sindroms.

^b Termins „limfopēnija” ietver šādus terminus: limfopēnija un samazināts limfocītu skaits.

^c Termins „pneimonija” ietver šādus terminus: pneimonija, atipiska pneimonija, bronhopneimonija, lobāra pneimonija, bakteriāla pneimonija, sēnīšu pneimonija, pneimonija gripas gadījumā un pneimokoku pneimonija.

^d Termins „herpes zoster” ietver šādus terminus: *herpes zoster*, mutes dobuma herpes un herpes vīrusa infekcija.

Iedarbībai pielāgotie nevēlamo blakusparādību rādītāji (visas pakāpes un 3./4. pakāpe) CA204125 pētījumā (multiplās mielomas pacientu klīniskajā pētījumā, kurā Empliciti kombinācijā ar

pomalidomīdu un deksametazonu (N = 60) salīdzina ar pomalidomīdu un deksametazonu (N = 55)) ir norādīti 7. tabulā.

7. tabula. Iedarbībai pielāgotie nevēlamo blakusparādību rādītāji ar Empliciti ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pomalidomīdu un deksametazonu ārstētiem pacientiem [ietver vairākus gadījumus visiem ārstētiem pacientiem] CA204125 pētījumā

	Empliciti + Pomalidomīds un deksametazons N = 60				Pomalidomīds un deksametazons N = 55			
	Visas pakāpes		3./4. pakāpe		Visas pakāpes		3./4. pakāpe	
Nevēlamā blakusparādība	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/100 pacientgadiem)	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/100 pacientgadiem)	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/100 pacientgadiem)	Gadījumu skaits	Rādītājs (sastopamības rādītājs/100 pacientgadiem)
Klepus ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nazofaringīts	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Augšējo elpceļu infekcija	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leikopēnija	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Limfopēnija ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneimonija ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
<i>Herpes zoster</i> ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Ar infūziju saistīta reakcija	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Sāpes krūtīs	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Svīšana naktī	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hipoestēzija	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Garastāvokļa pārmaiņas	1	2,1	-	-	1.	2,9	-	-

^a Termins "klepus" ietver šādus terminus: klepus, produktīvs klepus un augšējo elpceļu klepus sindroms.

^b Termins "limfopēnija" ietver šādus terminus: limfopēnija un samazināts limfocītu skaits.

^c Termins "pneimonija" apvieno šādus terminus: pneimonija, atipiska pneimonija, bronhopneimonija, lobāra pneimonija, bakteriāla pneimonija, sēnīšu izraisīta pneimonija, pneimonija gripas gadījumā un pneimokoku pneimonija.

^d Termins "jostas roze" apvieno šādus terminus: "jostas roze", mutes dobuma herpes, herpes vīrusa infekcija un acis skaroša herpes zoster infekcija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

AISR

Klīniskajos pētījumos multiplās mielomas pacientiem par AISR ziņots aptuveni 10% pacientu, kuriem veikta premedikācija un kas ārstēti ar Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (N = 318), un 3% pacientu, kuriem veikta premedikācija un kas ārstēti ar Empliciti kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (N = 60) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vieglu līdz vidēji smagu AISR rādītājs pacientiem, kuriem nebija veikta premedikācija, bija > 50%. Visas ziņotās AISR bija ≤ 3. pakāpes reakcija. 3. pakāpes AISR radās 1% pacientu. AISR biežākie simptomi bija drudzis, drebuļi un hipertensija. Pieciem procentiem (5%) pacientu Empliciti lietošana bija jāpārtrauc mediāni uz 25 minūtēm AISR dēļ un 1% pacientu AISR dēļ terapiju izbeidza pilnībā. No pacientiem, kuriem radās AISR, 70% (23/33) reakcija bija pirmās devas lietošanas laikā. CA204125 pētījumā visas ziņotās AISR radās pirmā terapijas cikla laikā un atbilda ≤ 2. smaguma pakāpei.

Infekcijas

Infekciju, tai skaitā pneimonijas sastopamība ārstēšanas ar Empliciti gadījumā, bija lielāka nekā ārstēšanas ar kontroles līdzekli gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā multiplās mielomas pacientiem (CA204004) par infekcijām ziņots 81,4% pacientu Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas grupā (N=318) un 74,4% pacientu lenalidomīda un deksametazona grupā (N = 317). Par 3. - 4. pakāpes infekcijām ziņots 28% un 24,3% attiecīgi ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju un ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu. Letālas infekcijas bija sastopamas reti un par tām ziņots 2,5% ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstēto pacientu un 2,2% ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu. Pneimonijas sastopamība Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombinētās terapijas grupā bija lielāka nekā lenalidomīda un deksametazona grupā. Par to ziņots attiecīgi 15,1% un 11,7% pacientu, par letālu iznākumu ziņots attiecīgi 0,6% un 0% pacientu.

Klīniskajā pētījumā multiplās mielomas pacientiem (CA204125) par infekcijām ziņots 65% pacientu Empliciti, pomalidomīda un deksametazona kombinācijas grupā (N=60) un 65,5% pacientu pomalidomīda un deksametazona grupā (N = 55). Par 3.-4. smaguma pakāpes infekcijām ziņots 13,3% un 21,8% pacientu, kuri ārstēti attiecīgi ar Empliciti, pomalidomīda un deksametazona kombināciju vai ar pomalidomīdu un deksametazonu. Par letālām infekcijām (t.i., 5. smaguma pakāpes infekcijām) ziņots 5% ar Empliciti, pomalidomīda un deksametazona kombināciju ārstēto pacientu un 3,6% ar pomalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu.

OPLA

Ārstēšanas ar Empliciti gadījumā otra primāra ļaundabīga audzēja sastopamība bija lielāka nekā ārstēšanas ar kontroles līdzekli gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu (CA204004 pētījumā) invazīvu otro primāro ļaundabīgo audzēju novēroja 6,9% ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstēto pacientu un 4,1% ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu (N = 317). Zināms, ka OPLA ir saistīts ar lenalidomīda iedarbību, kas ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstētiem pacientiem bija ilgāka nekā ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstētiem pacientiem. Hematoloģisku ļaundabīgu slimību rādītājs abās terapijas grupās bija vienāds (1,6%). Par norobežotiem audzējiem ziņots 2,5% un 1,9% attiecīgi ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju un ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu. Par ne-melanomas veida ādas vēzi ziņots 3,1% un 1,6% attiecīgi ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju un ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu.

Pētījuma grupā, kurā pacientus ārstēja ar Empliciti, pomalidomīda un deksametazona kombināciju (N = 60), ziņojumu par otru primāru ļaundabīgu audzēju nebija. Pētījuma CA204125 ar pomalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu grupā (N = 55) ziņots par vienu gadījumu, kad radies otrs primārs ļaundabīgs audzējs.

Dziļo vēnu tromboze

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu (CA204004 pētījumā) dziļo vēnu trombozi novēroja 7,2% ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstēto pacientu (N = 318) un 3,8% ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu (N = 317). No pacientiem, kurus ārstēja ar apirīnu, dziļo vēnu trombozi novēroja 4,1% ar Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombināciju ārstēto pacientu (E-Ld) un 1,4% ar lenalidomīdu un deksametazonu ārstēto pacientu (Ld). Dziļo vēnu trombozes rādītāji, kas novēroti terapijas grupās, bija līdzīgi pacientiem, kuri saņēma mazas molekulārās masas heparīnu (2,2% abās terapijas grupās), un pacientiem, kuri saņēma K vitamīna antagonistus, rādītāji bija 0% pacientiem, kurus ārstēja ar E-Ld, un 6,7% pacientiem, kurus ārstēja ar Ld.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot visas terapeitiskās olbaltumvielas, iespējama Empliciti imūngenitāte. No 390 pacientiem četros klīniskos pētījumos, kurus ārstēja ar Empliciti un kuriem varēja novērtēt pret zālēm vērstu antivielu klātbūtni, veicot elektrohemiluminescences (electrochemiluminescent assay - ECL) pārbaudi, 72 pacientiem (18,5%) konstatēja ar ārstēšanu saistītas antivielas pret zālēm. CA204004 pētījumā neitralizējošas antivielas konstatēja 19 no 299 pacientiem. Lielākajai daļai pacientu imūngenitāte radās pašā ārstēšanas sākumā un bija pārejoša, izzūdot 2 – 4 mēnešu laikā.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas un iedarbības-atbildes reakcijas analīzēm, skaidru cēlonisku saistību starp izmainīto farmakokinētiku, efektivitāti vai toksicitātes profilu un pret zālēm vērstu antivielu veidošanos nekonstatēja.

No 53 pacientiem, kurus CA204125 pētījumā ārstēja ar Empliciti un kuriem varēja novērtēt pret zālēm vērstu antivielu klātbūtni, 19 pacientiem (36%) analīzes rezultāts bija pozitīvs, no tiem 1 pacientam analīzes pozitīvais rezultāts bija noturīgs, nosakot terapijas rezultātā radušās antivielas pret zālēm ar ECL pārbaudi. Šiem 19 pacientiem antivielas pret zālēm radās pirmo 2 mēnešu laikā pēc Empliciti terapijas uzsākšanas. 18 pacientiem (95%) no šiem 19 pret zālēm vērstās antivielas izzuda pēc 2-3 mēnešiem. Neitralizējošas antivielas konstatēja 2 no 53 pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanu vienam pacientam, kuram lietoti 23,3 mg/kg ķm elotuzumaba kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu. Pacientam nebija simptomu, nebija nepieciešama nekāda pārdozēšanas ārstēšana un viņš varēja turpināt elotuzumaba terapiju.

Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk piemērota simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, un antivielu zāļu konjugāti, citas monoklonālas antivielas un antivielu zāļu konjugāti. ATK kods: L01FX08.

Darbības mehānisms

Elotuzumabs ir imūnstimulējoša humanizēta, IgG1 monoklonāla antiViela, kas specifiski vērsta pret signalizējošo limfocītu aktivizācijas molekulu grupas 7. locekli (signaling lymphocyte activation molecule family member 7, SLAMF7) olbaltumvielu. SLAMF7 ir izteikti ekspresēta uz multiplās mielomas šūnām neatkarīgi no citoģenētiskām novirzēm. SLAMF7 ir ekspresēta arī uz dabīgām galējājšūnām (naturālie killeri-NK), veselām plazmas šūnām un citām imūnām šūnām, tai skaitā dažām T šūnu apakšgrupām, monocītiem, B šūnām, makrofāgiem un pDCs (citoplazmas dendrītiskās šūnas), bet nav konstatēta uz veselām norobežotu audu vai asinsrades cilmes šūnām.

Elotuzumabs tieši aktivizē dabīgās galējājšūnas gan ar SLAMF7 ceļa, gan Fc receptoru starpniecību, pastiprinot pret mielomu vērsto iedarbību *in vitro*. Elotuzumabs vēršas arī pret SLAMF7 uz mielomas šūnām un, mijiedarbojoties ar Fc receptoriem uz specifiskām imūnām šūnām, veicina mielomas šūnu nonāvēšanu, izmantojot NK šūnu mediētu no antivielām atkarīgu šūnu citotoksicitātes mehānismu (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) un makrofāgu mediētu no antivielām atkarīgu šūnu fagocitozes mehānismu (*antibody-dependant cellular phagocytosis* – ADCP). Neklīniskos modeļos elotuzumabam ir pierādīta sinerģiska iedarbība, lietojot kombinācijā ar lenalidomīdu, pomalidomīdu vai bortezomību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (CA204004 pētījums)

CA204004 ir randomizēts, atklāts pētījums, ko veica, lai novērtētu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu lietota Empliciti (E-Ld) efektivitāti un drošumu multiplās mielomas pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vienu līdz trīs terapijas līdzekļus. Visiem pacientiem bija dokumentēta slimības

progresēšana pēc pēdējās terapijas. Pacientus, kuri bija rezistenti pret lenalidomīdu, izslēdza, un 6% pacientu iepriekš bija ārstēšana ar lenalidomīdu. Pacienti bija jāatlabst pēc transplantācijas, vismaz 12 nedēļas pēc autologo cilmes šūnu transplantācijas (stem cell transplant – SCT), un 16 nedēļas pēc alogēnas cilmes šūnu transplantācijas. Pacienti ar kardiālu amiloidozi vai plazmas šūnu leikozi no šī pētījuma tika izslēgti.

Piemērotos pacientus attiecībā 1:1 randomizēja ārstēšanai ar Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai ar lenalidomīdu un deksametazonu (Ld). Terapiju ordinēja četru nedēļu ciklu veidā līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Elotuzumabu 10 mg/kg ķm ievadīja intravenozi katru nedēļu pirmos divus ciklus un turpmāk ik pēc divām nedēļām. Pirms Empliciti infūzijas dalītu devu veidā ordinēja deksametazonu: 28 mg iekšķīgi un 8 mg intravenozi. Kontroles grupā un nedēļās, kad neievada Empliciti, 40 mg deksametazona lietoja vienreizējas iekšķīgas devas veidā vienreiz nedēļā. Lenalidomīdu 25 mg lietoja iekšķīgi vienreiz dienā katra cikla pirmās trīs nedēļas. Audzēja atbildes reakciju vērtēja ik pēc četrām nedēļām.

Ārstēšanai randomizēja kopumā 646 pacientus: 321 Empliciti, lenalidomīda un deksametazona kombinācijas lietošanai un 325 lenalidomīda un deksametazona lietošanai.

Demogrāfiskie un sākotnējie rādītāji terapijas grupās bija labi līdzsvaroti. Mediānais vecums bija 66 gadi (37 – 91 gads); 57% pacientu bija vecāki par 65 gadiem; 60% pacientu bija vīrieši; baltās rases pārstāvji veidoja 84% pētījuma populācijas, aziāti – 10% un melnās rases pārstāvji – 4%. Pirmā stadija pēc Starptautiskās klasifikācijas sistēmas (ISS) klasifikācijas bija 43% pacientu, 2. stadija – 32% un 3. stadija – 21% pacientu. Augsta riska citogēnētiskās kategorijas del17p un t(4;14) bija attiecīgi 32% un 9% pacientu. Iepriekš lietoto terapiju līdzekļu mediānais skaits bija 2. Trīsdesmit pieci procenti (35%) pacientu bija rezistenti (slimība progresējusi pēdējās terapijas laikā vai 60 dienu laikā pēc tās) un 65% pacientu bija recidīvs (slimība progresējusi vairāk nekā 60 dienas pēc pēdējās terapijas). Iepriekš veiktā terapija bija: cilmes šūnu transplantācija (55%), bortezomīds (70%), melfalāns (65%), talidomīds (48%) un lenalidomīds (6%).

Šī pētījuma primāros mērķa kritērijus, dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS), vērtējot pēc riska attiecības, un kopējo atbildes reakcijas rādītāju (*overall response rate* – ORR), noteica, pamatojoties uz maskētas Neatkarīgas pārskata komitejas (*Independent Review Committee* – IRC) novērtējumiem. Efektivitātes rezultāti ir norādīti 8. tabulā un 1. attēlā. Mediānais terapijas ciklu skaits bija 19 Empliciti grupā un 14 salīdzināmo zāļu grupā.

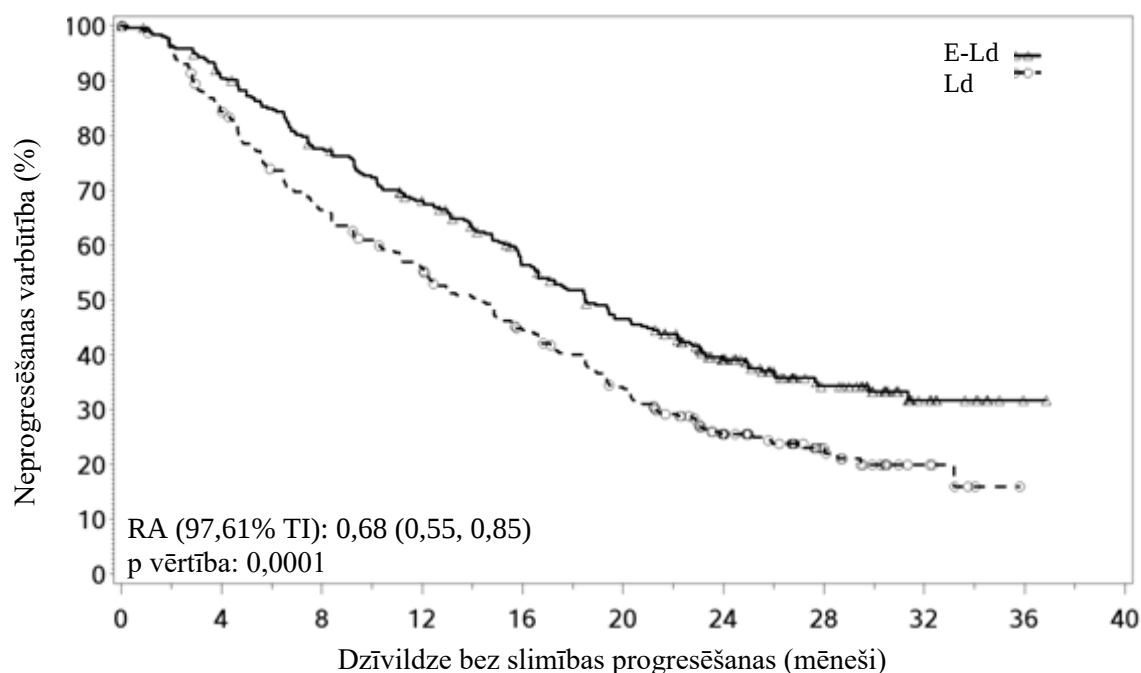
Kopējā dzīvildze (*overall survival* - OS) bija sekundārs mērķa kritērijs ar iepriekš plānotu galīgo OS analīzi vismaz pēc 427 nāvēm.

8. tabula. CA204004 pētījuma efektivitātes rezultāti

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Riska attiecība [97,61% TI]	0,68 [0,55; 0,85]	
Stratificētā -log-rank testa p vērtība ^a	0,0001.	
Viena gada PFS rādītājs (%) [95% TI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Divu gadu PFS rādītājs (%) [95% TI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Trīs gadu PFS rādītājs ^b (%) [95% TI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Mediānā PFS mēnešos [95% TI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
Atbildes reakcija		
Kopējā atbildes reakcija (ORR) ^c n (%) [95% TI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p vērtība ^d	0,0002.	
Pilnīga atbildes reakcija (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Daļēja atbildes reakcija (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinētas atbildes reakcijas (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Kopējā dzīvildze^g		
Riska attiecība [95,4% TI]	0,82 [0,68; 1,00]	
Stratificētā log-rank testa p vērtība	0,0408 ^h	
Mediānā OS mēnešos [95% TI]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]
^a p vērtība, pamatojoties uz log-rank testu, kas stratificēts atbilstoši B2 mikroglobulīniem (<3,5 mg/l, salīdzinot ar ≥ 3,5 mg/l), iepriekš izmantoto izvēles terapiju skaitam (1, salīdzinot ar 2 vai 3) un iepriekš veiktai imūnmodulējošai terapijai (nav lietota salīdzinājuma ar iepriekš lietotu talidomīda monoterapiju un salīdzinājumā ar citiem līdzekļiem).		
^b Iepriekš definētu trīs gadu PFS rādītāja analīzi veica, pamatojoties uz minimālo novērošanas ilgumu 33 mēneši.		
^c Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation - EBMT</i>) kritēriji.		
^d p vērtība, pamatojoties uz <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> hī- kvadrāta testu, kas stratificēts atbilstoši B2 mikroglobulīniem (<3,5 mg/l, salīdzinot ar ≥ 3,5 mg/l), iepriekš izmantoto izvēles terapiju skaitam (1, salīdzinot ar 2 vai 3) un iepriekš veiktai imūnmodulējošai terapijai (nav lietota salīdzinājuma ar iepriekš lietotu talidomīda monoterapiju un salīdzinājumā ar citiem līdzekļiem).		
^e Pilnīga atbildes reakcija (<i>complete response</i> – CR) + pilnīga atbildes reakcija pēc stingriem kritērijiem (<i>stringent complete response</i> – sCR).		
^f Pilnīgas atbildes reakcijas rādītāji Empliciti grupā var būt nepietiekami novērtēti elotuzumaba monoklonālās antivielas ietekmes dēļ uz imūnfiksācijas pārbaudi un seruma olbaltumvielu elektroforēzes pārbaudi.		
^g Iepriekš definētu OS gala analīzi veica, pamatojoties uz vismaz 427 nāves gadījumiem ar minimālo novērošanas laiku 70,6 mēneši.		
^h Galīgā OS analīze atbilda protokolā noteiktajai statistiska nozīmīguma robežai (p ≤ 0,046).		
TI: ticamības intervāls		

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas CA204004 pētījumā



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

Novērotā PFS uzlabošanās apakšgrupās bija līdzīga neatkarīgi no vecuma (< 65 gadi, salīdzinot ar ≥ 65 gadi), citoģenētisko kategoriju del 17p vai t(4;14) klātbūtnes vai trūkuma, ISS stadijas, iepriekš lietoto terapijas līdzekļu skaita, iepriekšējās imūnmodulējošo līdzekļu iedarbības, iepriekšējās bortezomība iedarbības, recidīva vai rezistences statusa vai nieru darbības, kā parādīts 9. tabulā.

9. tabula. CA204004 pētījuma efektivitātes rezultāti

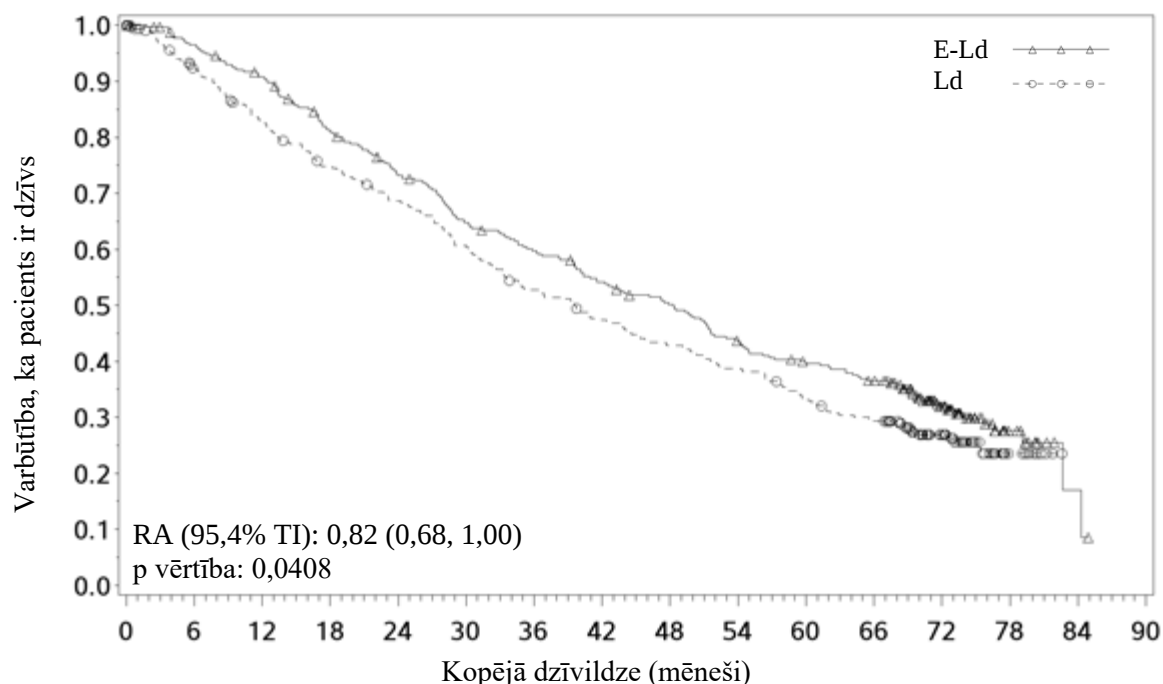
Apakšgrupu raksturojums	E-Ld n= 321 Mediānā PFS mēnešos [95% TI]	Ld n= 325 Mediānā PFS mēnešos [95% TI]	RA [95% TI]
Vecums			
< 65 gadi.	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 gadi.	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Riska faktori			
Augsts risks	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Standarta risks	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Citoģenētiskā kategorija			
Del17p klātbūtne	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
Del17p trūkums	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
T(4;14) klātbūtne	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
T(4;14) trūkums	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]
ISS klasifikācija			
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]

Apakšgrupu raksturojums	E-Ld n= 321 Mediānā PFS mēnešos [95% TI]	Ld n= 325 Mediānā PFS mēnešos [95% TI]	RA [95% TI]
Iepriekšējās terapijas			
Iepriekšējās izvēles terapijas = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Iepriekšējās izvēles terapijas = 2 vai 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Iepriekšēja talidomīda terapija	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Nav iepriekšējas imūnmodulējošas terapijas	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Iepriekšēja bortezomība terapija	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Nav iepriekšējas bortezomība terapijas	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Atbildes reakcija uz terapiju			
Recidīvs	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Refraktāra	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Nieru funkcija			
Sākotnējais CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Sākotnējais CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

Kopējās dzīvildzes, 1, 2, 3, 4 un 5 gadu rādītāji, lietojot Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, bija 91%, 73%, 60%, 50% un 40%, salīdzinot ar attiecīgi 83%, 69%, 53%, 43% un 33%, lietojot lenalidomīdu un deksametazonu (skatīt 2. attēlu).

Iepriekš plānotā galīgā OS analīze tika veikta pēc 212 nāves gadījumiem E - Ld grupā un 225 nāves gadījumiem Ld grupā. Minimālais novērošanas laiks bija 70,6 mēneši. Statistiski nozīmīga OS priekšrocība tika novērota pacientiem E - Ld grupā, salīdzinot ar pacientiem Ld grupā. Mediānā OS E - Ld grupā bija 48,30 mēneši, salīdzinot ar 39,62 mēnešiem Ld grupā. Pacientiem E - Ld grupā nāves risks samazinājās par 18% salīdzinājumā ar pacientiem Ld grupā (HR = 0,82; 95,4% TI: 0.68, 1,00; p vērtība = 0,0408). 0.68, 1,00; p-vērtība = 0,0408). Skatīt 8. tabulu un 2. attēlu.

2. attēls. Kopējā dzīvildze CA204004 pētījumā



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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 kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (CA204125 pētījums)

CA204125 ir randomizēts, atklāts pētījums, kas veikts, lai novērtētu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu lietota Empliciti (E-Pd) efektivitāti un drošumu pacientiem ar refraktāru vai recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri saņēma vismaz divas iepriekšējas terapijas, tostarp terapiju ar lenalidomīdu un proteasomas inhibitoriem (PI), un kuriem bija slimības progresēšana ārstēšanās beigās vai 60 dienu laikā kopš pēdējās ārstēšanas. Pacienti bija rezistenti, ja viņi bija progresējuši ārstēšanās ar lenalidomīdu un PI beigās vai 60 dienu laikā pēc tās, kā arī ārstēšanas beigās vai 60 dienu laikā pēc pēdējās ārstēšanas, vai recidivējuši un rezistenti, ja bija panākuši vismaz daļēju atbildes reakciju pret iepriekšēju ārstēšanu ar lenalidomīdu un PI, bet progresēja 6 mēnešu laikā un attīstījās progresējoša slimība ārstēšanas beigās vai 60 dienu laikā pēc pēdējās ārstēšanas pabeigšanas. Pacientus, kuriem bija 2. pakāpes vai smagāka perifēra neiropātija, izslēdza no E-Pd klīniskajiem pētījumiem.

Ārstēšanai attiecībā 1:1 randomizēja pavisam 117 pacientus: 60 pacientus elotuzumaba lietošanai kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (E-Pd) un 57 pacientus pomalidomīda un deksametazona (Pd) lietošanai. Terapiju īstenoja 4 nedēļu ciklu veidā (cikla ilgums 28 dienas) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Elotuzumabu 10 mg/kg ķm ievadīja intravenozi katru nedēļu pirmos divus ciklus un turpmāk 20 mg/kg ķm ik pēc četrām nedēļām.

Deksametazonu ievadīja katra cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Nedēļās, kad veica Empliciti infūziju, deksametazonu ievadīja pirms Empliciti dalītā devā: ≤ 75 gadus vecām pētāmām personām lietoja 28 mg devu iekšķīgi un 8 mg devu intravenozi un > 75 gadus vecām pētāmām personām - 8 mg devu iekšķīgi un 8 mg devu intravenozi. Nedēļās, kad neveica Empliciti infūziju, un kontroles grupā deksametazonu ≤ 75 gadus vecām pētāmām personām lietoja iekšķīgi 40 mg devā un > 75 gadus vecām pētāmām personām - iekšķīgi 20 mg devā. Audzēja atbildes reakciju vērtēja ik pēc četrām nedēļām.

Demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi bija līdzsvaroti starp terapijas grupām. Vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons no 36 līdz 81 gadam); 62% pacientu bija vecāki par 65 gadiem; 57% pacientu bija vīrieši; baltās rases pārstāvji veidoja 77% no pētījuma populācijas, aziāti - 21% un melnādainie - 1%. Pirmā stadija pēc Starptautiskās klasifikācijas sistēmas (ISS) klasifikācijas bija 50% pacientu, 2. stadija - 38% un 3. stadija - 12% pacientu. Ar FISH metodi noteiktas hromosomu patoloģijas

del(17p), t(4;14) un t(14;16) konstatēja attiecīgi 5%, 11% un 7% pacientu. Vienpadsmit (9,4%) pacientiem bija augsta riska mieloma. Iepriekš lietoto terapijas līdzekļu skaita mediāna bija 3. Astoņdesmit septiņi procenti (87%) pacientu bija rezistenti pret lenalidomīdu, 80% - rezistenti pret PI un 70% - rezistenti gan pret lenalidomīdu, gan PI. Iepriekš bija izmantota šāda terapija: cilmes šūnu transplantācija (55%), bortezomibs (100%), lenalidomīds (9%), ciklofosfamīds (66%), melfalāns (63%), karfilzomibs (21%), iksazomibs (6%) un daratumumabs (3%).

Terapijas ciklu skaita mediāna bija 9 E-Pd grupā un 5 Pd grupā.

Primārais mērķa kritērijs bija PFS vērtējums pētnieka skatījumā atbilstoši modificētajiem Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group* - IMWG) kritērijiem. PFS mediāna ITT bija 10,25 mēneši (95% TI: 5,59, nav nosakāms (NE)) E-Pd grupā un 4,67 mēneši (95% TI: 2,83, 7,16) Pd grupā. IRC vērtēja arī PFS un ORR.

PFS rezultāti atbilstoši pētnieka un IRC vērtējumam ir apkopoti 10. tabulā (minimālais novērošanas ilgums bija 9,1 mēneši). PFS Kaplan-Meier līkne atbilstoši pētnieka vērtējumam redzama 3. attēlā.

10. tabula. Dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā atbildes reakcija pētījumā CA204125

	Pētnieka vērtējums		IRC vērtējums ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Riska attiecība [95% TI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
Stratificētā log-rank testa p-vērtība ^a	0,0078		0,0043	
PFS mediāna mēnešos [95% TI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83, 7,62]
Atbildes reakcija				
Kopējā atbildes reakcija (ORR) ^b n (%) [95% TI]	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-vērtība ^c	0,0029		0,0002	
Pilnīga atbildes reakcija (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Daļēja atbildes reakcija (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinētas atbildes reakcijas (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-vērtība, pamatojoties uz log-rank testu, stratificēta atbilstoši slimības stadijai iekļaušanas brīdī pētījumā (I-II vai III stadija pēc starptautiskās stadijas noteikšanas sistēmas) un iepriekš lietoto terapiju skaitam (2-3 vai ≥ 4) randomizācijas brīdī.

^b modificēti Starptautiskās mielomas darba grupas (IMWG) kritēriji.

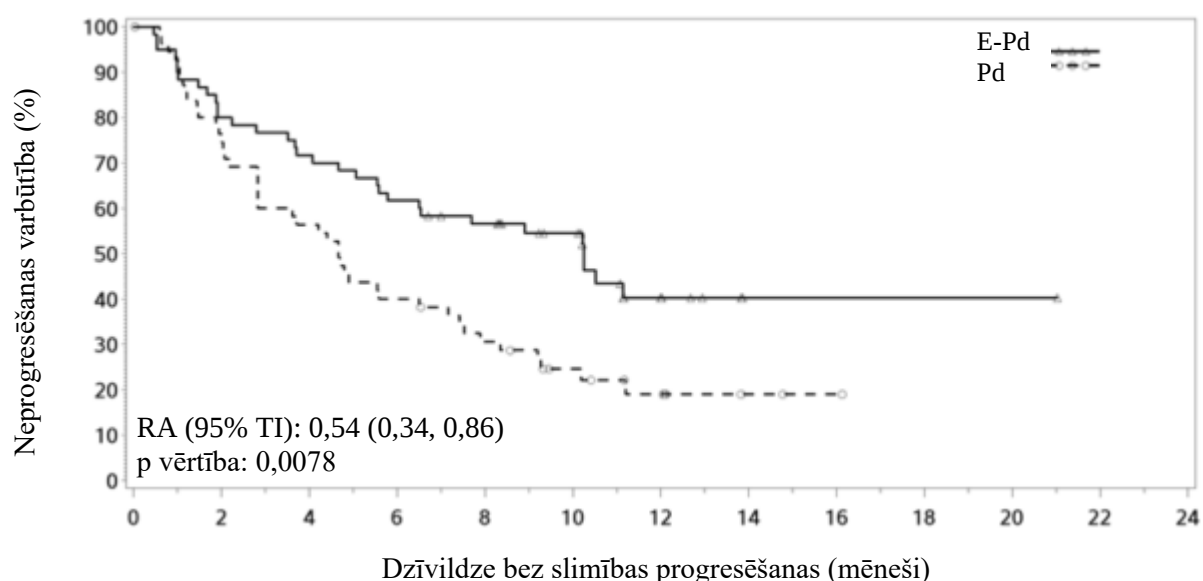
^c p-vērtība, pamatojoties uz Cochran-Mantel-Haenszel hī-kvadrātu testu, stratificēta atbilstoši slimības stadijai iekļaušanas brīdī pētījumā (I-II vai III stadija pēc starptautiskās stadijas noteikšanas sistēmas) un iepriekš lietoto terapiju skaitam (2-3 vai ≥ 4) randomizācijas brīdī.

^d Pilnīga atbildes reakcija (CR) + pilnīga atbildes reakcija pēc stingriem kritērijiem (sCR).

^e Pilnīgas atbildes reakcijas rādītāji Empliciti grupā var būt nepietiekami novērtēti clotuzumaba monoklonālās antivielas ietekmes dēļ uz imūnfiksācijas pārbaudi un seruma olbaltumvielu elektroforēzes pārbaudi.

^f IRC novērtējumu veica post-hoc. NE: nav nosakāms

3. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas atbilstoši pētnieka vērtējumam CA204125 pētījumā



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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 vērtējumu pētnieka skatījumā analizēja vairākās apakšgrupās atbilstoši vecumam (< 65 gadi salīdzinājumā ar ≥ 65 gadiem), rasei, ISS stadijai, iepriekš lietotajai terapijai, transplantātam, riska grupai, ECOG statusam, kreatinīna klīrensam un citogēniskām novirzēm. Neatkarīgi no vērtētās apakšgrupas PFS kopumā atbilda ITT populācijā terapijas grupām novērotajai PFS. Taču rezultāti jāizmanto piesardzīgi, jo ietekmes konsekvences vērtējumu dažādās apakšgrupās ietekmēja ļoti ierobežotais dažādās apakšgrupās iekļauto pacientu skaits.

Kopējā dzīvildze (OS) bija pētījuma galvenais sekundārais mērķa kritērijs. Iepriekš plānoto OS gala analīzi veica pēc tam, kad bija novēroti vismaz 78 nāves gadījumi. Minimālais novērošanas ilgums bija 45,0 mēneši. OS rezultāti gala analīzē sasniedza statistiskā nozīmīguma robežu. Pacienti E-Pd grupā tika novērota nozīmīgi ilgāka OS, salīdzinot ar pacientiem Pd grupā (RA = 0,59; 95% TI: 0,37, 0,93; p vērtība 0,0217), kas norādīja uz nāves riska samazināšanos par 41%. Efektivitātes rezultāti ir norādīti 11. tabulā un 4. attēlā.

11. tabula. Kopējās dzīvildzes rezultāti pētījumā CA204125

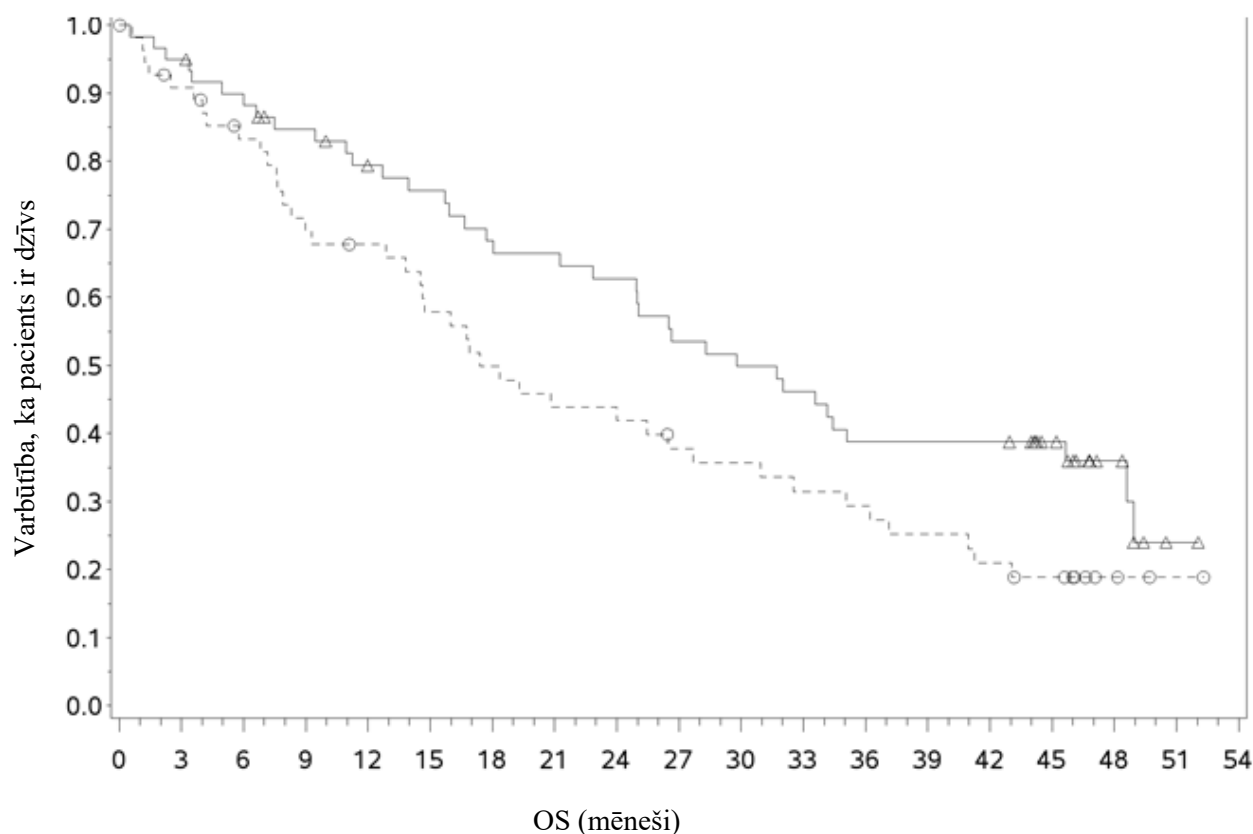
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Kopējā dzīvildze (OS)**		
Riska attiecība [95% TI]	0,59 [0,37, 0,93]	
Stratificētā <i>log-rank</i> testa p vērtība*	0,0217***	
Mediānā OS mēnešos [95% TI]	29,80 [22,87, 45,67]	17,41 [13,83, 27,70]

* p vērtība, pamatojoties uz *log-rank* testu, stratificēta atbilstoši slimības stadijai iekļaušanas brīdī pētījumā (I-II vai III stadija pēc Starptautiskās stadijas noteikšanas sistēmas) un iepriekš lietoto terapiju skaitam (2-3 vai ≥ 4) randomizācijas brīdī.

** Iepriekš definētu OS gala analīzi veica, ņemot vērā vismaz 78 nāves gadījumus (minimālais novērošanas ilgums 45,0 mēneši).

*** OS gala analīzes rezultāts pārsniedza iepriekš noteikto statistiskā nozīmīguma alfa robežu ($p \leq 0,20$), kā arī stingro robežvērtību 0,05.

4. attēls. Kopējā dzīvildze pētījumā CA204125



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits																
E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8

—△— E-Pd (notikumi: 37/60), mediāna un 95% TI: 29,80 (22,87, 45,67)
 ---○--- Pd (notikumi: 41/57), mediāna un 95% TI: 17,41 (13,83, 27,70)
 E-Pd pret Pd – riska attiecība un 95% TI: 0,59 (0,37, 0,93)
 80% TI: 0,59 (0,44, 0,79), p vērtība: 0,0217

Koriģētais alfa līmenis = 0,2.

Simboli apzīmē cenzētus novērojumus.

Stratifikācija veikta atkarībā no slimības stadijas iekļaušanas pētījumā brīdī (I-II vai III stadija pēc Starptautiskās stadijas noteikšanas sistēmas) un iepriekš lietoto terapiju skaita (2-3 vai ≥ 4) randomizācijas brīdī.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Elotuzumaba farmakokinētiku (FK) pētīja pacientiem ar multiplo mielomu. Elotuzumaba FK ir nelineāra, devu palielinot no 0,5-20 mg/kg ķm, klīrenss samazinās.

Uzsūkšanās

Elotuzumabu ievada intravenozi un tādēļ tas ir biopieejams tūlīt un pilnībā.

Izkliede

Elotuzumaba ģeometriskais izkļiedes tilpums, izmantojot ieteikto dozēšanas shēmu kombinācijā ar lenalidomīdu/deksametazonu vai pomalidomīdu/deksametazonu, līdzsvara koncentrācijā ir attiecīgi 5,7 l (CV: 23%) un 5,6 l (variācijas koeficients (CV): 21%).

Biotransformācija

Elotuzumaba metabolisma ceļš nav raksturots. Tā kā elotuzumabs ir IgG veida monoklonāla antivielas, paredzams, ka tas katabolisma rezultātā sadalīsies par maziem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Elotuzumaba ģeometriskais vidējais kopējais klīrenss pie devas 10 mg/kg ķm (kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu) līdzsvara apstākļos ir 0,194 l/dienā (CV: 62,9%). Pēc elotuzumaba lietošanas kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu pārtraukšanas elotuzumaba koncentrācija pazemināsies līdz aptuveni 3% (izvadīšana no organisma aptuveni 97%, nosakot pēc 5 eliminācijas pusperiodiem) no populācijā prognozētās maksimālās koncentrācijas serumā līdzsvara apstākļos trešajā mēnesī.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, izmantojot datus par 440 pacientiem, elotuzumaba klīrenss palielinājās līdz ar ķm, kas apliecina, ka devas noteikšana atbilstoši ķermeņa masai ir pareiza pieeja. Populācijas FK analīze ļāva domāt, ka šādiem faktoriem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz elotuzumaba klīrensu: vecums, dzimums, rase, sākotnējais laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis, albumīnu līmenis, nieru darbības traucējumi, viegli aknu darbības traucējumi un lietošana vienlaikus ar lenalidomīdu/deksametazonu vai pomalidomīdu/deksametazonu. Mērķstruktūru medītais elotuzumaba klīrenss palielinājās līdz ar M-proteīna koncentrāciju serumā.

Nieru darbības traucējumi

Atklātā pētījumā (CA204007) vērtēja kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu lietota elotuzumaba farmakokinētiku pacientiem ar multiplo mielomu un dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem (klasifikācijai izmantojot CrCL vērtības). Nieru darbības traucējumu ietekmi uz elotuzumaba farmakokinētiku vērtēja pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl > 90 ml/min; n = 8), smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem dialīze nav nepieciešama (CrCl < 30 ml/min; n = 9) un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze (CrCl < 30 ml/min; n = 9). Klīniski nozīmīgas elotuzumaba farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kuriem veic un kuriem neveic dialīzi) un pacientiem ar normālu nieru darbību nekonstatēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Empliciti ir IgG1 monoklonāla antivielas, kas tiek izvadīta galvenokārt katabolisma ceļā. Tādējādi aknu darbības traucējumiem nav raksturīga ietekme uz šo zāļu klīrensu. Aknu darbības traucējumu ietekmi uz Empliciti klīrensu vērtēja, veicot populācijas FK analīzes pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (KB līmenis atbilst NAR vai ir zemāks par to un ASAT līmenis pārsniedz NAR vai KB līmenis < 1 līdz 1,5 reizes pārsniedz NAR un ASAT līmenis ir jebkāds; n = 33). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību klīniski nozīmīgas Empliciti klīrensa atšķirības nekonstatēja. Pacientiem ar vidēji smagiem (KB līmenis 1,5 – 3 reizes pārsniedz NAR un jebkāds ASAT līmenis) vai smagiem (KB līmenis vairāk nekā trīs reizes pārsniedz NAR un jebkāds ASAT) aknu darbības traucējumiem Empliciti nav pētīts (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Elotuzumabs atpazīst tikai cilvēka SLAMF7 olbaltumvielu. Tā kā elotuzumabs neatpazīst citas SLAMF7 olbaltumvielas formas, *in vivo* pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie drošuma dati nav nozīmīgi. Tāpat dzīvniekiem iegūtie elotuzumaba kancerogenitātes dati nav pieejami, kā arī fertilitātes un embriofetālās toksicitātes pētījumi nav veikti. Neklīniskā drošuma informācija galvenokārt ietver ierobežotus *in vitro* veiktus cilvēka šūnu/audu pētījumus bez drošuma atradēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija citrāts
Citronskābes monohidrāts
Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Pēc izšķīdināšanas sagatavotais šķīdums nekavējoties jāpārnes no flakona uz infūziju maisu.

Sagatavotā un atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas. Nesasaldēt izšķīdināto vai atšķaidīto šķīdumu. Infūziju šķīdumu 20°C – 25°C temperatūrā un dienas gaismā drīkst uzglabāt ne ilgāk kā 8 stundas no kopumā 24 stundas ilgā uzglabāšanas laika. Šim 8 stundu periodam ir jāietver arī zāļu ievadīšanas periods.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml 1. hidrolītiskās klases stikla flakons, kas noslēgts ar pelēku butila aizbāzni un pārklāts ar gofrētu alumīnija pārklājumu un polipropilēna noņemamu vāciņu un satur 300 mg vai 400 mg elotuzumaba. Noņemamā plombējuma vāciņa krāsa 300 mg zāļu formai ir gandrīz balta, bet 400 mg zāļu formai - zila.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Devas aprēķināšana

Devu (mg) aprēķina un 10 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu nosaka, pamatojoties uz pacienta ķm. Lai pacientam ievadītu kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Empliciti flakons.

- Kopējā elotuzumaba deva mg ir vienāda ar pacienta ķm kg, kas reizināta ar elotuzumaba devu (10 vai 20 mg/kg, skatīt 4.2. apakšpunktu).

Flakonu satura šķīdināšana

Aseptiskā veidā izšķīdiniet katra Empliciti flakona saturu, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci un 18. izmēra vai mazāku adatu, kā norādīts 12. tabulā. Ievadot ūdeni injekcijām, var būt jūtams neliels pretpiediens, kas uzskatāms par normu.

12. tabula. Norādījumi par šķīdināšanu

Stiprums	Šķīdināšanai nepieciešamais injekciju ūdens daudzums	Izšķīdinātā Empliciti galīgais tilpums flakonā (ietverot tilpumu, ko veido cietā masa)	Koncentrācija pēc izšķīdināšanas
300 mg flakons	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg flakons	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Turiet flakonu vertikāli un šūpojiet šķīdumu, grozot flakonu, lai izšķīdinātu liofilizēto masu. Pēc tam dažas reizes apgrieziet flakonu otrādi, lai izšķīdinātu pulveri, kas var būt flakona augšdaļā vai pie aizbāžņa. Izvairieties no spēcīgas sakratīšanas, NEKRATIET. Liofilizētajam pulverim jāizšķīst ātrāk nekā 10 minūšu laikā.

Pēc tam, kad atlikusi cietā masa ir pilnībā izšķīdusi, ļaujiet sagatavotajam šķīdumam 5 – 10 minūtes pastāvēt. Pēc izšķīdināšanas šķīdums ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltenīgs, dzidrs līdz ļoti opalescējošs. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai Empliciti nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. Ja novērojat sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas, iznīciniet šķīdumu.

Infūziju šķīduma sagatavošana

Sagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, lai infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija būtu robežās no 1 mg/ml līdz 6 mg/ml. 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām tilpums jāpielāgo tā, lai nepārsniegtu 5 ml/kg pacienta ķm, ievadot jebkuru norādīto Empliciti devu.

Aprēķiniet nepieciešamo šķīdinātāja (vai nu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām) tilpumu (ml) šķīduma infūzijām pagatavošanai pacientam.

No katra flakona atvelciet aprēķinātajai devai nepieciešamo tilpumu, kas ir maksimāli 16 ml no 400 mg flakona un 12 ml no 300 mg flakona. Katrā flakonā ir neliels virspildījums, lai nodrošinātu pietiekamu tilpumu atvilkšanai no flakona.

Pārnēsiet no visiem flakoniem, kuri nepieciešami šim pacientam atbilstoši aprēķinātajai devai, atvilkto šķīdumu uz vienu polivinilhlorīda vai poliolefīna infūziju maisu, kurā ir aprēķinātais atšķaidīšanas līdzekļa tilpums. Uzmanīgi samaisiet infūziju šķīdumu, maisu manuāli pagrozot. Nekratiet.

Empliciti ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto flakonā atlikušo šķīdumu iznīciniet.

Ievadīšana

Viss Empliciti infūziju šķīdums jāievada ar infūziju sistēmu un sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu filtru (kura poru izmērs ir 0,2 - 1,2 μm), izmantojot automātisku infūziju sūkni.

Empliciti infūziju šķīdums ir saderīgs ar:

- PVH un poliolefīna tvertnēm;
- PVH infūziju sistēmām;
- poliētersulfona un neilona sistēmas filtriem ar poru izmēru no 0,2 μm līdz 1,2 μm.

Empliciti jāsāk lietot ar infūzijas ātrumu 0,5 ml/min 10 mg/kg ķm devai un 3 ml/min 20 mg/kg ķm devai. Ja panesamība ir laba, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt, kā aprakstīts 3. un 4. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu, sadaļu „Lietošanas veids”). Infūzijas maksimālais ātrums nedrīkst pārsniegt 5 ml/min.

Empliciti infūziju šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas. Nesasaldēt izšķīdināto vai atšķaidīto šķīdumu. Infūziju šķīdumu 20°C – 25°C temperatūrā un dienas gaismā drīkst uzglabāt ne ilgāk kā 8 stundas no kopumā 24 stundas ilgā uzglabāšanas laika. Šim 8 stundu periodam ir jāietver arī zāļu ievadīšanas periods.

Iznīcināšana

Neuzglabājiēt neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1088/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. 11. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotājam nosaukums un adrese

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Amerikas Savienotās Valstis

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PADZ)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Empliciti 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
elotuzumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 300 mg elotuzumaba.
Pēc izšķīdināšanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg elotuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts un polisorbāts 80 (E433). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1088/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Empliciti 300 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
elotuzumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 300 mg elotuzumaba.
Pēc izšķīdināšanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg elotuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs citrāts, citronskābes monohidrāts un polisorbāts 80 (E433). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

300 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
i.v. lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1088/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Empliciti 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
elotuzumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 400 mg elotuzumaba.
Pēc izšķīdināšanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg elotuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts un polisorbāts 80 (E433). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1088/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Empliciti 400 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
elotuzumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 400 mg elotuzumaba.
Pēc izšķīdināšanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg elotuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs citrāts, citronskābes monohidrāts un polisorbāts 80 (E433). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

400 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
i.v. lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1088/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Empliciti 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Empliciti 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

elotuzumabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Empliciti un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Empliciti lietošanas
3. Kā lietot Empliciti
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Empliciti
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Empliciti un kādam nolūkam to lieto

Empliciti satur aktīvo vielu elotuzumabu, kas ir monoklonāla antivielā – olbaltumvielas veids, kas veidots tā, lai organismā atpazītu specifisku mērķa vielu un pievienotos tai. Elotuzumabs pievienojas mērķa olbaltumvielai, ko sauc par SLAMF7. SLAMF7 lielā daudzumā atrodas uz multiplās mielomas šūnu virsmas un uz noteiktām imūnās sistēmas šūnām (dabīgām galētājšūnām). Kad elotuzumabs piesaistās pie SLAMF7 uz multiplās mielomas šūnām vai uz dabīgām galētājšūnām, tas stimulē imūno sistēmu uzbrukt multiplās mielomas šūnām un iznīcināt tās.

Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu lieto multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai pieaugušajiem. Empliciti Jums ievadīs kopā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai kopā ar pomalidomīdu un deksametazonu. Multiplā mieloma ir balto asins šūnu veida, ko sauc par plazmas šūnām, vēzis. Šīs šūnas nekontrolēti dalās un uzkrājas kaulu smadzenēs. Tā rezultātā tiek bojāti kauli un nieres.

Empliciti lieto tad, ja Jūsu ļaundabīgais audzējs nav reaģējis uz noteiktām zālēm vai ir atjaunojies pēc to lietošanas.

2. Kas Jums jāzina pirms Empliciti lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Empliciti

- ja Jums ir alerģija pret elotuzumabu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā vaicājiest ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistīta reakcija

Ja Jums rodas kāda no 4. punkta sākumā uzskaitītajām ar infūziju saistītajām reakcijām, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu. Šīs blakusparādības lielākoties rodas pirmās devas infūzijas laikā vai pēc tās. Infūzijas laikā un pēc tās Jūs novēros, vai nerodas šādas ietekmes pazīmes.

Atkarībā no ar infūziju saistīto reakciju nopietnības Jums var būt nepieciešama papildu ārstēšana, lai novērstu komplikācijas un mazinātu simptomus, vai arī Jums Empliciti infūziju var pārtraukt. Kad simptomi ir izzuduši vai mazinājušies, infūziju var turpināt lēnāk, ātrumu pakāpeniski palielinot, ja

simptomi nerodas atkārtoti. Ja Jums ir spēcīga ar infūziju saistīta reakcija, Jūsu ārsts var nolemt ārstēšanu ar Empliciti neturpināt.

Pirms katras Empliciti infūzijas Jums dos zāles, lai samazinātu ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 3. punktu „Kā lietot Empliciti”, sadaļu „Pirms katras infūzijas lietojamās zāles”).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Empliciti Jums jāizlasa arī brīdinājumu un piesardzības pasākumu sadaļas visu kombinācijā ar Empliciti lietojamo zāļu lietošanas instrukcijās, lai uzzinātu ar šīm zālēm saistīto informāciju. Lietojot lenalidomīdu, īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testiem un novēršanas prasībām (skatīt sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti” šajā punktā).

Bērni un pusaudži

Empliciti nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Empliciti

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm, kuras lieto Empliciti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot Empliciti, ja esat grūtniece, izņemot gadījumus, kad ārsts to īpaši iesaka. Empliciti ietekme uz grūtniecēm vai iespējamais kaitējums nedzimušam bērnam nav zināms.

- Ja pastāv iespēja, ka Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Empliciti un 120 dienas pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.
- Ja Jums iestājas grūtniecība Empliciti lietošanas laikā, informējiet ārstu.

Lietojot Empliciti kombinācijā ar lenalidomīdu vai pomalidomīdu, Jums jāievēro attiecīgi lenalidomīda vai pomalidomīda grūtniecības novēršanas programma (skatīt lenalidomīda vai pomalidomīda lietošanas instrukciju). **Paredzams, ka lenalidomīds un pomalidomīds būs kaitīgs vēl nedzimušam bērnam.**

Nav zināms, vai elotuzumabs nonāk mātes pienā un vai arī pastāv risks ar krūti barotiem zīdaiņiem. Elotuzumabu lielos kombinācijā ar lenalidomīdu vai pomalidomīdu, un lenalidomīda vai pomalidomīda lietošanas dēļ barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Vīriešiem, kuri lieto Empliciti

Empliciti lietošanas laikā un 180 dienas pēc terapijas pārtraukšanas Jums jālieto prezervatīvi, lai Jūsu partnerei neiestātos grūtniecība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Empliciti neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Taču, ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija (drudzis, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”), nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet ierīces, kamēr reakcija nav izzudusi.

Empliciti satur nātriju

Informējiet ārstu pirms Empliciti lietošanas, ja Jums ir jāievēro diēta ar zemu nātrija (zemu sāls) saturu. Šīs zāles satur 3,92 mg nātrija (ēdiena gatavošanā izmantotā sāls galvenā sastāvdaļa) katrā 300 mg flakonā vai 5,23 mg nātrija 400 mg flakonā. Tas atbilst attiecīgi 0,2% vai 0,3% no maksimālā ieteicamā dienā ar uzturu uzņemamā sāls daudzuma pieaugušam cilvēkam.

3. Kā lietot Empliciti

Cik daudz Empliciti ievada

Jums ievadāmo Empliciti daudzumu aprēķinās, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Kā Empliciti lieto

Empliciti Jums ievadīs pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Šīs zāles ievadīs vēnā (intravenozi) pilienu (infūzijas) veidā vairāku stundu laikā.

Empliciti kombinācijā ar citām zālēm multiplās mielomas ārstēšanai lieto 28 dienas (četras nedēļas) ilgu terapijas ciklu veidā.

Lietojot kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, Empliciti ievada šādi:

- 1. un 2. ciklā vienreiz nedēļā 1., 8., 15. un 22. dienā;
- trešajā un turpmākajos ciklos vienreiz divās nedēļās 1. un 15. dienā.

Lietojot kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu, Empliciti ievada šādi:

- 1. un 2. ciklā vienreiz nedēļā 1., 8., 15. un 22. dienā;
- trešajā un turpmākajos ciklos vienreiz četrās nedēļās 1. dienā.

Ārsts turpinās Jūs ārstēt ar Empliciti līdz slimība uzlabosies vai saglabāsies stabila un blakusparādības būs paciešamas.

Pirms katras infūzijas lietojamās zāles

Pirms katras Empliciti infūzijas Jums jāsaņem šādas zāles, kas palīdz mazināt iespējamās ar infūziju saistītās reakcijas:

- zāles alerģiskas reakcijas mazināšanai (prethistamīna līdzekļi);
- zāles iekaisuma mazināšanai (deksametazons);
- zāles sāpju un drudža mazināšanai (paracetamols).

Ja esat izlaidis Empliciti devu

Empliciti lieto kombinācijā ar citiem multiplās mielomas ārstēšanas līdzekļiem. Ja atliek, pārtrauc vai izbeidz lietot kādas no terapijā iekļautajām zālēm, Jūsu ārsts lems, kā turpināt Jūsu ārstēšanu.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Empliciti

Tā kā Empliciti Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists, maz ticams, ka Jums to ievadīs pārāk daudz. Maz ticamā pārdozēšanas gadījumā ārsts Jūs uzraudzīs, vai nerodas blakusparādības.

Ja pārtraucat lietot Empliciti

Pārtraucot ārstēšanu ar Empliciti, var izzust zāļu ietekme. Nepārtrauciet ārstēšanu, izņemot gadījumus, kad esat to pārrunājis ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās apspriedīs ar Jums un izskaidros ārstēšanas riskus un ieguvumus.

Elotuzumaba klīniskos pētījumos ziņots par šādām blakusparādībām.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Empliciti ir saistīts ar reakcijām, kas saistītas ar infūziju (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). **Ja infūzijas laikā nejutaties labi, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.** Tālāk ir sniegts tipisko saistīto simptomu saraksts ar infūziju saistītām reakcijām:

- drudzis;
- drebuļi;
- paaugstināts asinsspiediens;

var rasties arī citi simptomi. Lai novērstu šos simptomus, ārsts var apsvērt Empliciti infūzijas ātruma samazināšanu vai tās pārtraukšanu.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis;
- rīkles iekaisums;
- pneimonija;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- mazs balto asins šūnu skaits;
- klepus;
- saaukstēšanās;
- galvassāpes;
- caureja;
- noguruma sajūta vai vājums.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes krūtīs;
- asins sabiezējumi vēnās (tromboze);
- sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūšļiem (jostas roze);
- svīšana naktī;
- garastāvokļa pārmaiņas;
- samazināta jutība, īpaši ādas jutība;
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- sāpes mutes/rīkles apvidū/iekaisis kakls.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- pēkšņa dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām. Nemēģiniet ārstēt savus simptomus ar citām zālēm.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas kādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Empliciti

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc „EXP” vai „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izšķīdināšanas sagatavotais šķīdums nekavējoties jāpārnes no flakona uz infūziju maisu.

Pēc atšķaidīšanas infūzija jāpabeidz 24 stundu laikā pēc infūziju šķīduma sagatavošanas. Zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles nelieto nekavējoties, infūziju šķīdumu drīkst uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C temperatūrā) līdz 24 stundām.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Empliciti satur

- Aktīvā viela ir elotuzumabs.
Katrā pulvera flakonā ir 300 mg vai 400 mg elotuzumaba.
Pēc izšķīdināšanas katrs ml koncentrāta satur 25 mg elotuzumaba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir saharoze, nātrija citrāts (skatīt 2. punktu “Empliciti satur nātriju”), citronskābes monohidrāts un polisorbāts 80 (E433).

Empliciti ārējais izskats un iepakojuma saturs

Empliciti pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai) ir balta vai gandrīz balta viengabala vai sadalīta masa, kas pieejama stikla flakonā.

Empliciti ir pieejams iepakojumos par 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@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

Italia

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Empliciti sagatavošana un ievadīšana**Devas aprēķināšana**

Devu (mg) aprēķina un 10 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu nosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu (kg). Lai pacientam ievadītu kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Empliciti flakons.

- Kopējā elotuzumaba deva mg ir vienāda ar pacienta kg, kas reizināta ar elotuzumaba devu (10 vai 20 mg/kg).

Flakonu satura šķīdināšana

Aseptiskā veidā izšķīdiniet katru Empliciti flakona saturu, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci un 18. izmēra vai mazāku adatu, kā norādīts 1. tabulā. Ievadot ūdeni injekcijām, var būt jūtams neliels pretpiediens, kas uzskatāms par normu.

1. tabula. Norādījumi par šķīdināšanu

Stiprums	Šķīdināšanai nepieciešamais injekciju ūdens daudzums	Izšķīdinātā Empliciti galīgais tilpums flakonā	Koncentrācija pēc izšķīdināšanas
300 mg flakons	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg flakons	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Turiet flakonu vertikāli un šūpojiet šķīdumu, grozot flakonu, lai izšķīdinātu liofilizēto masu. Pēc tam dažas reizes apgrieziet flakonu otrādi, lai izšķīdinātu pulveri, kas var būt flakona augšdaļā vai pie aizbāžņa. Izvairieties no spēcīgas sakratīšanas, NEKRATIET. Liofilizētajam pulverim jāizšķīst ātrāk nekā 10 minūšu laikā.

Pēc tam, kad atlikusī cietā masa ir pilnībā izšķīdusi, ļaujiet sagatavotajam šķīdumam 5 – 10 minūtes pastāvēt. Pēc izšķīdināšanas šķīdums ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltenīgs, dzidrs līdz ļoti opalescējošs. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai Empliciti nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. Ja novērojat sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas, iznīciniet šķīdumu.

Infūziju šķīduma sagatavošana

Sagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, lai infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija būtu robežās no 1 mg/ml līdz 6 mg/ml. 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām tilpums jāpielāgo tā, lai nepārsniegtu 5 ml/kg pacienta ķm, ievadot jebkuru norādīto Empliciti devu.

Aprēķiniet nepieciešamo šķīdinātāja (vai nu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām) tilpumu (ml) šķīduma infūzijām pagatavošanai pacientam.

Kad šķīdināšana ir pabeigta, no katra flakona atvelciet aprēķinātajai devai nepieciešamo tilpumu, kas ir maksimāli 16 ml no 400 mg flakona un 12 ml no 300 mg flakona. Katrā flakonā ir neliels virspildījums, lai nodrošinātu pietiekamu tilpumu atvilkšanai no flakona.

Pārnēsiet no visiem flakoniem, kuri nepieciešami šim pacientam atbilstoši aprēķinātajai devai, atvilkto šķīdumu uz vienu polivinilhlorīda vai poliolefīna infūziju maisu, kurā ir aprēķinātais atšķaidīšanas līdzekļa tilpums. Uzmanīgi samaisiet infūziju šķīdumu, maisu manuāli pagrozot. Nekratiet.

Empliciti ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto flakonā atlikušo šķīdumu iznīciniet.

Ievadīšana

Viss Empliciti infūziju šķīdums jāievada ar infūziju sistēmu un sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu filtru (kura poru izmērs ir 0,2 - 1,2 µm), izmantojot automātisku infūziju sūkni.

Empliciti infūziju šķīdums ir saderīgs ar:

- PVH un poliolefīna tvertnēm;
- PVH infūziju sistēmām;
- poliētersulfona un neilona sistēmas filtriem ar poru izmēru no 0,2 µm līdz 1,2 µm.

Empliciti 10 mg/kg ķm infūzijas ātrums

Empliciti infūzija, lietojot devu 10 mg/kg ķm, jāsāk ar ātrumu 0,5 ml/min. Ja infūzijas panesamība ir laba, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt, kā aprakstīts 2. tabulā. Infūzijas maksimālais ātrums nedrīkst pārsniegt 5 ml/min.

2. tabula. Empliciti 10 mg/kg ķm infūzijas ātrums

1. cikls, 1. deva		1. cikls, 2. deva		1. cikls, 3. un 4. deva un visi turpmākie cikli
Laika intervāls	Ātrums	Laika intervāls	Ātrums	Ātrums
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Saglabājiēt šo ātrumu, līdz infūzija ir pabeigta.

Empliciti 20 mg/kg ķm infūzijas ātrums

Empliciti infūzija, lietojot devu 20 mg/kg ķm, jāsāk ar ātrumu 3 ml/min. Ja panesamība ir laba, infūzijas ātrumu drīkst pakāpeniski palielināt, kā aprakstīts 3. tabulā. Infūzijas maksimālais ātrums nedrīkst pārsniegt 5 ml/min.

Pacienti, kuriem, lietojot devu 10 mg/kg ķm, ātrums ir palielināts līdz 5 ml/min, pirmajā infūzijā, kad tiek ievadīta deva 20 mg/kg ķm, ātrums jāsamazina līdz 3 ml/min.

3. tabula. Empliciti 20 mg/kg ķm infūzijas ātrums

1. deva		2. un visas turpmākās devas
Laika intervāls	Ātrums	Ātrums
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Saglabājiet šo ātrumu, līdz infūzija ir pabeigta.

Empliciti infūziju šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas. Nesasaldēt izšķīdināto vai atšķaidīto šķīdumu. Infūziju šķīdumu 20°C – 25°C temperatūrā un dienas gaismā drīkst uzglabāt ne ilgāk kā 8 stundas no kopumā 24 stundas ilgā uzglabāšanas laika. Šim 8 stundu periodam ir jāietver arī zāļu ievadīšanas periods.

Iznīcināšana

Neuzglabājiet neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz. Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.