ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett ta' trab fih 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull kunjett ta' trab fih 400 mg elotuzumab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab huwa prodott f'ċelloli NS0 permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

It-trab huwa abjad għal abjad jagħti fl-isfar sħiħ jew kejk imfarrak.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Empliciti huwa indikat flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone għall-kura ta' majeloma multipla f'pazjenti adulti li rċevew għallinqas terapija waħda preċedenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Empliciti huwa indikat flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone għall-kura ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla rikaduta u refrattarja li rċivew tal-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta' proteasome u wrew progessjoni tal-marda fuq l-aħħar terapija (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Elotuzumab għandha tinbeda u tkun sorveljata minn tobba esperjenzati fil-kura ta' majeloma multipla.

Premedikazzjoni għall-prevenzjoni ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs)
Il-pazjenti għandhom jingħataw il-premedikazzjonijiet li ġejjin 45-90 minuta qabel l-infużjoni ta' Empliciti (ara sezzjoni 4.4):

- Dexamethasone 8 mg ġol-vina
- Imblokkatur H1: diphenhydramine (25-50 mg mill-ħalq jew ġol-vina) jew imblokkatur H1 ekwivalenti.
- Imblokkatur H2: ranitidine (50 mg ġol-vina jew 150 mg mill-ħalq) jew imblokkatur H2 ekwivalenti.
- Paracetamol (650-1000 mg mill-ħalq).

Immaniġġjar tal-IRRs
Jekk IRR ta' ≥ Grad 2 isseħħ meta jingħata Empliciti, l-infużjoni għandha tiġi interrotta. Meta jgħaddi għal ≤ Grad 1, Empliciti għandu jerġa' jinbeda b'0.5 mL/min u jista' jiżdied gradwalment b'rata ta' 0.5 mL/min kull 30 minuta kif tollerat għar-rata li biha seħħet l-IRR. Jekk ma jkunx hemm rikorrenza tal-IRR, l-eskalazzjoni tista' titkompla (ara Tabelli 3 u 4).

F'pazjenti li jesperjenzaw IRR, is-sinjali vitali għandhom jiġu ssorveljati kull 30 minuta għal sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni ta' Empliciti. Jekk l-IRR terġa' sseħħ, l-infużjoni ta' Empliciti għandha titwaqqaf u ma terġax tinbeda f'dak l-istess jum (ara sezzjoni 4.4). IRRs severi ħafna (≥ Grad 3) jistgħu jeħtieġu twaqqif permanenti tat-terapija b'Empliciti u kura ta' emerġenza.

Pożoloġija għall-għoti b'lenalidomide u dexamethasone
It-tul ta' kull ċiklu ta' kura huwa 28 jum, ara Tabella 1 għall-iskeda tad-dożi.
Il-kura għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Id-doża rakkomandata ta' Empliciti hija ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem (bw) mogħtija ġol-vini kull ġimgħa, f'jiem 1, 8, 15 u 22 għall-ewwel żewġ ċikli ta' kura u kull ġimagħtejn wara dan f'jiem 1 u 15.

Id-doża rakkomandata ta' lenalidomide hija ta' 25 mg mill-ħalq darba kuljum fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, u mill-anqas sagħtejn wara l-infużjoni ta' Empliciti meta mogħtija fl-istess jum.

L-għoti ta' dexamethasone huwa kif ġej:
- Fil-jiem li jingħata Empliciti, dexamethasone għandu jingħata fi 28 mg mill-ħalq darba kuljum bejn 3 u 24 siegħa qabel Empliciti flimkien ma' 8 mg ġol-vina bejn 45 u 90 minuta qabel Empliciti fil-jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum.
- Fil-jiem li Empliciti ma jingħatax iżda doża ta' dexamethasone hija skedata (Jiem 8 u 22 ta' ċiklu 3 u kull ċiklu sussegwenti), dexamethasone għandu jingħata f'40 mg mill-ħalq.

Tabella 1: Skeda tad-dożi rakkomandata ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone

Ċiklu	**Ċikli 1 u 2 ta' 28 Jum**				**Ċikli 3+ ta' 28 Jum**			
Jum taċ-Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikazzjoni	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg bw) ġol-vini	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomide (25 mg) mill-ħalq	Jiem 1-21				Jiem 1-21			
Dexamethasone (mg) mill-ħalq	28	28	28	28	28	40	28	40
Jum taċ-Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22

Għal informazzjoni addizzjonali dwar lenalidomide u dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Pożoloġija għall-għoti ma' pomalidomide u dexamethasone
It-tul ta' kull ċiklu ta' kura huwa 28 jum, ara Tabella 2 għall-iskeda tad-dożi.
Il-kura għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Id-doża rakkomandata ta' Empliciti hija ta' 10 mg/kg bw mogħtija ġol-vini kull ġimgħa, f'jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' kura għall-ewwel żewġ ċikli mbagħad 20 mg/kg bw mogħtija f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' kura wara dan.

Id-doża rakkomandata ta' pomalidomide hija ta' 4 mg mill-ħalq darba kuljum fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, u tal-inqas sagħtejn wara l-infużjoni ta' Empliciti meta tingħata fl-istess jum.

L-għoti ta' dexamethasone għal adulti ta' ≤ 75 sena u għal > 75 sena:
- Fil-jiem meta jingħata Empliciti, għall-pazjenti ta' ≤ 75 sena, agħti dexamethasone 28 mg mill-ħalq bejn 3 u 24 siegħa qabel Empliciti u 8 mg ġol-vini bejn 45 u 90 minuta qabel Empliciti u għall-pazjenti ta' > 75 sena, agħti dexamethasone 8 mg mill-ħalq bejn 3 u 24 siegħa qabel Empliciti u 8 mg ġol-vini bejn 45 u 90 minuta qabel Empliciti.
- Fil-jiem meta ma jingħatax Empliciti iżda hija skedata doża ta' dexamethasone (Jiem 8, 15 u 22 ta' ċiklu 3 u kull ċiklu sussegwenti), agħti 40 mg mill-ħalq lill-pazjenti ta' ≤ 75 sena u 20 mg mill-ħalq lill-pazjenti ta' > 75 sena.

Tabella 2: Skeda tad-dożi rakkomandata ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone

Ċiklu	**Ċikli 1 u 2 ta' 28 Jum**				**Ċikli 3+ ta' 28 Jum**			
Jum taċ-Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikazzjoni	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg bw) ġol-vini	10	10	10	10	20			
Pomalidomide (4 mg) mill-ħalq	Ġranet 1-21				Ġranet 1-21			
Dexamethasone (mg) ġol-vina	8	8	8	8	8			
Dexamethasone (mg) mill-ħalq ≤ 75 sena	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexamethasone (mg) mill-ħalq > 75 sena	8	8	8	8	8	20	20	20
Jum taċ-Ċiklu	1	8	15	22	1	8	15	22

Għal informazzjoni addizzjonali dwar pomalidomide u dexamethasone, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Ara l-Metodu ta' kif għandu jingħata hawn taħt għall-istruzzjoni dwar ir-rati ta' infużjoni.

Posponiment, interruzzjoni, jew twaqqif tad-doża
Jekk id-doża ta' mediċina waħda fil-kors hija posposta, interrotta, jew imwaqqfa, il-kura bil-prodotti mediċinali l-oħra tista' titkompla kif skedat. Madankollu, jekk dexamethasone orali jew ġol-vina huwa pospost jew imwaqqaf, l-għoti ta' Empliciti għandu jkun ibbażat fuq ġudizzju kliniku (eż. riskju ta' sensittività eċċessiva) (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal Empliciti f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2). Dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Empliciti f'pazjenti ≥ 85 sena hija limitata ħafna. Id-doża għal dexamethasone flimkien ma' pomalidomide tiġi aġġustata skont l-età. Ara L-għoti ta' dexamethasone għal adulti ta' ≤ 75 sena u għal > 75 sena hawn fuq.

Indeboliment tal-kliewi
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal Empliciti għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) = 60 - 89 mL/min), moderat (CrCl = 30 - 59 mL/min), sever (CrCl < 30 mL/min) jew mard tal-kliewi fl-istadju finali li jeħtieġ dijaliżi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied
L-ebda aġġustament fid-doża għal Empliciti mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali (TB) ≤ il-limitu massimu ta' (upper limit of normal, ULN) normali u aspartatamminotransferaži (AST) > ULN jew TB < 1 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST). Empliciti ma

ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (TB > 1.5 sa 3 × ULN u kwalunkwe AST) jew sever (TB > 3 × ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Empliciti fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' majeloma multipla.

Metodu ta' kif għandu jingħata
Empliciti huwa għall-użu ġol-vina biss.

Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 10 mg/kg bw
L-għoti tas-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandu jinbeda b'rata tal-infużjoni ta' 0.5 mL/min. Jekk l-infużjoni hija tollerata sew ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'mod gradwali kif deskritt fit-Tabella 3. Ir-rata tal-infużjoni massima ma għandhiex taqbeż il-5 mL/min.

Tabella 3: Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 10 mg/kg bw

Ċiklu 1, Doża 1		**Ċiklu 1, Doża 2**		**Ċiklu 1, Doża 3 u 4** **u kull Ċiklu sussegwenti**
Intervall tal-ħin	**Rata**	**Intervall tal-ħin**	**Rata**	**Rata**
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*	-	-	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infużjoni hija kompluta

Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 20 mg/kg bw
L-għoti tas-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandu jinbeda b'rata ta' infużjoni ta' 3 mL/min. Jekk l-infużjoni tiġi ttollerata tajjeb, ir-rata ta' infużjoni tista' tiżdied fi stadji kif deskritt f'Tabella 4. Ir-rata ta' infużjoni massima m'għandhiex taqbeż 5 mL/min.
Pazjenti li telgħu għal 5 mL/min b'doża ta' 10 mg/kg bw għandhom inaqqsu r-rata għal 3 mL/min fl-ewwel infużjoni b'20 mg/kg bw.

Tabella 4: Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 20 mg/kg bw

Doża 1		**Doża 2 u d-doži sussegwenti kollha**
Intervall tal-ħin	**Rata**	**Rata**
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infużjoni hija kompluta

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' Empliciti qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal lenalidomide, pomalidomide u dexamethasone użati flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità
Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

IRRs
Ġew irrapportati IRRs f'pazjenti li qed jirċievu elotuzumab (ara sezzjoni 4.8).

Premedikazzjoni li tikkonsisti minn dexamethsaone, imblokkatur H1, imblokkatur H2, u paracetamol għandha tingħata qabel l-infużjoni ta' Empliciti (ara sezzjoni 4.2 Premedikazzjoni). Ir-rata ta' IRRs kienet ħafna ogħla f'pazjenti li ma kinux premedikati.

Jekk xi wieħed mis-sintomi tal-IRRs jilħaq Grad ≥ 2, l-infużjoni ta' Empliciti għandha tiġi interrotta u jinbdew miżuri mediċi xierqa u ta' appoġġ. Is-sinjali vitali għandhom jiġu ssorveljati kull 30 minuta għal sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni ta' Empliciti. Meta jgħaddi l-effett tar-reazzjoni (sintomi ≤ Grad 1), Empliciti jista' jerġa' jinbeda bir-rata tal-infużjoni inizjali ta' 0.5 mL/min. Jekk is-sintomi ma jerġgħux iseħħu, ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi eskalata gradwalment kull 30 minuta għal massimu ta' 5 mL/min (ara sezzjoni 4.2 Metodu ta' kif għandu jingħata).

IRRs severi ħafna jaf ikunu jeħtieġu twaqqif permanenti tat-terapija b'Empliciti u kura ta' emerġenza. Pazjenti b'IRRs ħfief jew moderati jistgħu jirċievu Empliciti b'rata tal-infużjoni mnaqqsa u monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.2 Metodu ta' kif għandu jingħata).

Kundizzjonijiet għall-użu ta' prodotti mediċinali użati ma' Empliciti
Empliciti jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, għaldaqstant, il-kundizzjonijiet għall-użu applikabbli ma' dawk il-prodotti mediċinali japplikaw ukoll għat-terapija kombinata. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali kollha li jintużaw flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija

Infezzjonijiet
Fi provi kliniċi ta' pazjenti b'majeloma multipla, l-inċidenza tal-infezzjonijiet kollha, inkluż il-pulmonite, kienet ogħla f'pazjenti kkurati b'Empliciti (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġi ssorveljati u l-infezzjonijiet għandhom jiġu ġestiti b'kura standard.

Tumuri primarji malinni sekondarji (Second primary malignancies, SPMs)
Fi prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla li qabblet Empliciti kkombinat ma' kura b'lenalidomide u dexamethasone ma' kura permezz ta' lenalidomide u dexamethasone (CA204004), l-inċidenza ta' SPMs, u speċifikament ta' tumuri solidi u kanċer tal-ġilda mhux melanoma, kienet ogħla f'pazjenti kkurati b'Empliciti (ara sezzjoni 4.8). SPMs huma magħrufa li huma assoċjati ma' espożizzjoni għal lenalidomide, li kienet estiża għal pazjenti kkurati b'Empliciti kkombinat ma' lenalidomide u dexamethasone vs. lenalidomide u dexamethasone. Ir-rata ta' tumuri malinni ematoloġiċi kienet l-istess bejn iż-żewġ fergħat ta' kura. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' SPMs.

Eċċipjenti
Dan il-prodott mediċinali fih 3.92 mg sodium f'kull kunjett ta' 300 mg jew 5.23 mg sodium f'kull kunjett ta' 400 mg, li huwa ekwivalenti għal 0.2% jew 0.3% rispettivament tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettqux studji dwar interazzjonijiet farmakokinetici. Empliciti, bħala antikorp monoklonali umanizzat, mhuwiex mistenni li jkun metabolizzat minn enzimi ta' ċitokromu P450 (CYP) jew kwalunkwe enzima tal-metaboliżmu ta' mediċina, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi permezz ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien mhijiex antiċipata li taffettwa l-farmakokinetika ta' Empliciti.

Empliciti jista' jinstab fl-elettroforeżi tal-proteina fis-serum (serum protein electrophoresis, SPEP) u l-assaġġi ta' immunofissazzjoni fis-serum ta' pazjenti b'majeloma u jista' jinterferixxi mal-klassifikazzjoni ta' rispons korrett. Il-preżenza ta' elotuzumab fis-serum ta' pazjent tista' tikkawża quċċata żgħira fir-reġjun tal-gamma bikri fuq SPEP li huwa IgGk fuq immunofissazzjoni tas-serum. Din l-interferenza jista' jkollha impatt fuq id-determinazzjoni tar-rispons komplut u rikaduta possibbli mir-rispons komplut f'pazjenti bil-proteina tal-majeloma IgG kappa.
Fil-każ ta' kxif ta' quċċati addizzjonali fuq l-immunofissazzjoni tas-serum, il-possibilità ta' gammopatija biklonali għandha tiġi eskluża.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal lenalidomide, pomalidomide u dexamethasone użati flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa
Empliciti ma għandux jintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'elotuzumab. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv matul u għal 120 jum wara t-trattament.
Pazjenti rġiel għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi matul u għal 180 jum wara l-kura jekk is-sieħba tagħhom tkun tqila jew ikun jista' jkollha t-tfal u ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni effettiva.

Tqala
M'hemm ebda esperjenza fil-bniedem b'elotuzumab waqt it-tqala. Elotuzumab ser jingħata flimkien ma' lenalidomide, li huwa kontroindikat waqt it-tqala. M'hemm l-ebda dejta dwar l-annimali preżenti rigward l-effett ta' tossiċità riproduttiva minħabba n-nuqqas ta' mudell tal-annimali adegwat. Empliciti ma għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'elotuzumab.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali kollha li jintużaw flimkien ma' Empliciti għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda t-terapija. Meta Empliciti jintuża ma' lenalidomide jew pomalidomide hemm riskju ta' ħsara fetali, inkluż difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-ħajja assoċjati ma' dawn l-aġenti u l-bżonn li jiġu segwiti rekwiżiti rigward l-evitar tat-tqala, inkluż l-ittestjar u l-kontraċettiv. Lenalidomide u pomalidomide huma preżenti fid-demm u l-isperma ta' pazjenti li qed jirċievu l-mediċina. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għar-rekwiżiti rigward il-kontraċezzjoni minħabba l-preżenza u t-trażmissjoni fl-isperma u għal iktar dettalji. Pazjenti li qed jirċievu Empliciti flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide għandhom isegwu l-programm ta' prevenzjoni tat-tqala ta' lenalidomide jew pomalidomide rispettivament.

Treddigħ
Elotuzumab mhuwiex mistenni li jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Elotuzumab ser jingħata flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide, u t-treddigħ għandu jitwaqqaf minħabba l-użu ta' lenalidomide jew pomalidomide.

Fertilità
Ma twettqux studji biex jiġi evalwat l-effett ta' elotuzumab fuq il-fertilità. Għaldaqstant, l-effett ta' elotuzumab fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa mhuwiex magħruf.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Abbażi tar-reazzjonijiet avversi rrapportati, Empliciti mhuwiex mistenni li jinfluwenza l-ħila biex issuq jew tħaddem magni. Pazjenti li jesperjenzaw IRRs għandhom ikunu avżati biex ma jsuqux u jħaddmu magni sakemm is-sintomi jonqsu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà
Id-dejta ta' sigurtà ta' elotuzumab ġiet ivvalutata minn total ta' 682 pazjent b'majeloma multipla kkurata b'elotuzumab flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (451 pazjent), bortezomib u dexamethasone (103 pazjenti) jew pomalidomide u dexamethasone (128 pazjent) fi 8 provi kliniċi. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief sa moderati (Grad 1 jew 2).

L-aktar reazzjoni avversa serja li tista' sseħħ waqt il-kura permezz ta' elotuzumab hija l-pnewmonja.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (li jseħħu f'> 10% tal-pazjenti) bil-kura permezz ta' elotuzumab kienu IRRs, dijarea, herpes zoster, nasofariġite, sogħla, pnewmonja, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, limfopenija u tnaqqis fil-piż.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi
Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'682 pazjent b'majeloma multipla li kienu kkurati b'elotuzumab fi 8 provi kliniċi huma ppreżentati fit-Tabella 5.

Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000); u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà li dejjem tonqos.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'Empliciti

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	**Reazzjonijiet avversi**	**Frekwenza globali**	**Frekwenza ta' Grad 3/4**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja[a]	Komuni ħafna	Komuni
	Herpes zoster[b]	Komuni	Mhux komuni
	Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	Komuni ħafna	Komuni
	Nasofariġite	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Limfopenja[c]	Komuni ħafna	Komuni
	Limfopenja	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux komuni	Mhux komuni
	Sensittività eċċessiva	Komuni	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Tibdil fil-burdata	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigħ ta' ras	Komuni ħafna	Mhux komuni
	Ipoesteżija	Komuni	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Tromboż profonda fil-vini	Komuni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla[d]	Komuni ħafna	Mhux komuni
	Uġigħ orofariġeali	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Għaraq bil-lejl	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Uġigħ fis-sider	Komuni	Komuni
	Għeja	Komuni ħafna	Komuni
	Deni	Komuni ħafna	Komuni

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza globali	Frekwenza ta' Grad 3/4
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż	Komuni ħafna	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni	Mhux komuni

[a] It-terminu pnewmonja huwa ġabra tat-termini li ġejjin: pnewmonja, pnewmonja atipika, bronkopulmonite, pnewmonja lobari, pnewmonja batterjali, pnewmonja fungali, pnewmonja influwenza, u pnewmonja pnewmokokkali.
[b] It-terminu herpes zoster huwa ġabra tat-termini li ġejjin: herpes zoster, herpes orali, u infezzjoni tal-virus tal-herpes.
[c] It-terminu limfopenja jinkludi t-termini li ġejjin: limpofenja u tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti.
[d] It-terminu sogħla jinkludi t-termini li ġejjin: sogħla, sogħla produttiva, u sindrome tas-sogħla tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.

Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għall-espożizzjoni (il-Gradi kollha u Gradi 3/4) f'CA204004, prova klinika f'pazjenti b'majeloma multipla li tqabbel il-kura b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) mal-kura b'lenalidomide u dexamethasone (N = 317), huma murija fit-Tabella 6.

Tabella 6: CA204004 Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għall-espożizzjoni ta' pazjenti kkurati b'Empliciti kontra pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone [tinkludi okkorrenzi multipli fil-pazjenti kkurati kollha]

	Empliciti + Lenalidomide u Dexamethasone N = 318				**Lenalidomide u Dexamethasone N = 317**			
	Il-gradi kollha		**Gradi 3/4**		**Il-gradi kollha**		**Gradi 3/4**	
Reazzjoni avversa	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**
Dijarea	303	59.2	19	3.7	206	49.3	13	3.1
Deni	220	43.0	8	1.6	116	27.7	10	2.4
Għeja	205	40.0	33	6.4	145	34.7	26	6.2
Sogħla[a]	170	33.2	1	0.2	85	20.3	-	-
Nasofarinġite	151	29.5	-	-	116	27.7	-	-
Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	129	25.2	2	0.4	95	22.7	4	1.0
Limfopenja[b]	90	17.6	65	12.7	57	13.6	31	7.4
Uġigħ ta' ras	88	17.2	1	0.2	40	9.6	1	0.2
Pnewmonja[c]	80	15.6	54	10.5	54	12.9	34	8.1
Limfopenja	70	13.7	19	3.7	65	15.5	21	5.0
Herpes zoster[d]	51	10.0	5	1.0	24	5.7	3	0.7
Uġigħ orofarinġeali	45	8.8	-	-	17	4.1	-	-
Tnaqqis fil-piż	44	8.6	4	0.8	20	4.8	-	-
Għaraq bil-lejl	31	6.1	-	-	12	2.9	-	-
Uġigħ fis-sider	29	5.7	2	0.4	12	2.9	1	0.2

	Empliciti + Lenalidomide u Dexamethasone N = 318				Lenalidomide u Dexamethasone N = 317			
	Il-gradi kollha		Gradi 3/4		Il-gradi kollha		Gradi 3/4	
Reazzjoni avversa	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**
Tromboż profonda fil-vini	26	5.1	18	3.5	12	2.9	7	1.7
Ipoesteżija	25	4.9	1	0.2	12	2.9	-	-
Tibdil fil-burdata	23	4.5	-	-	8	1.9	-	-
Sensittività eċċessiva	10	2.0	-	-	4	1.0	1	0.2

[a] It-terminu sogħla jinkludi t-termini li ġejjin: sogħla, sogħla produttiva, u sindrome tas-sogħla tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.
[b] It-terminu limfopenja jinkludi t-termini li ġejjin: limpofenja u tnaqqis fl-għadd ta' limfoċita.
[c] It-terminu pnewmonja huwa ġabra tat-termini li ġejjin: pnewmonja, pnewmonja atipika, bronkopulmonite, pnewmonja lobari, pnewmonja batterjali, pnewmonja fungali, pnewmonja influwenza, u pnewmonja pnewmokokkali.
[d] It-terminu herpes zoster huwa ġabra tat-termini li ġejjin: herpes zoster, herpes orali, u infezzjoni tal-virus tal-herpes.

Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għall-espożizzjoni (kollha ta' Gradi u Grad 3/4) f'CA204125, prova klinika f''pazjenti b'majeloma multipla li tqabbel kura b'Empliciti ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) ma' kura b'pomalidomide u dexamethasone (N = 55), jidhru f'Tabella 7.

Tabella 7: CA204125 Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi aġġustati għal pazjenti kkurati b'Empliciti kontra pazjenti kkurati b'pomalidomide u dexamethasone [tinkludi okkorrenzi multipli fil-pazjenti kkurati kollha]

	Empliciti + Pomalidomide u Dexamethasone N = 60				Pomalidomide u Dexamethasone N = 55			
	Il-gradi kollha		Grad 3/4		Il-gradi kollha		Grad 3/4	
Reazzjoni avversa	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**
Sogħla[a]	12	25.2	1	2.1	9	26.2	-	-
Nasofarinġite	12	25.2	-	-	10	29.1	-	-
Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	9	18.9	-	-	10	29.1	1	2.9
Limfopenja	13	27.3	9	18.9	3	8.7	2	5.8
Limfopenija[b]	10	21.0	6	12.6	1	2.9	1	2.9
Pnewmonja[c]	6	12.6	4	8.4	9	26.2	8	23.3
Herpes zoster[d]	5	10.5	-	-	3	8.7	-	-
Reazzjoni relatata mal-infużjoni	2	4.2	1	2.1	1	2.9	-	-

	Empliciti + Pomalidomide u Dexamethasone N = 60				Pomalidomide u Dexamethasone N = 55			
	Il-gradi kollha		Grad 3/4		Il-gradi kollha		Grad 3/4	
Reazzjoni avversa	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**	**Għadd ta' avveni-menti**	**Rata (rata ta' inċidenza/ 100 sena ta' pazjent)**
Uġigħ fis-sider	2	4.2	-	-	1	2.9	-	-
Għaraq bil-lejl	1	2.1	-	-	-	0.0	-	-
Ipoesteżija	1	2.1	-	-	1	2.9	-	-
Tibdil fil-burdata	1	2.1	-	-	1	2.9	-	-

[a] It-terminu sogħla jinkludi t-termini li ġejjin: sogħla, sogħla produttiva, u sindrome tas-sogħla tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.
[b] It-terminu limfopenja jinkludi t-termini li ġejjin: limpofenja u tnaqqis fl-għadd ta' limfoċita.
[c] It-terminu pnewmonja huwa ġabra tat-termini li ġejjin: pnewmonja, pnewmonja atipika, bronkopulmonite, pnewmonja lobari, pnewmonja batterjali, pnewmonja fungali, pnewmonja influwenza, u pnewmonja pnewmokokkali.
[d] It-terminu herpes zoster huwa ġabra tat-termini li ġejjin: herpes zoster, herpes orali, infezzjoni tal-virus tal-herpes u herpes zoster oftalmika.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

IRRs
Fil-provi kliniċi ta' pazjenti b'majeloma multipla, ġew irrappurtati rIRRs f'madwar 10 % tal-pazjenti premedikati kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u 3 % tal-pazjenti premedikati kkurati b'Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) (ara sezzjoni 4.4). Ir-rata ta' IRRs ħfief għal moderati kienet > 50% f'pazjenti li ma kinux premedikati. Ir-rapporti kollha tal-IRR kienu ≤ Grad 3. IRRs ta' Grad 3 seħħew f'1% tal-pazjenti. Fl-istudju CA204004, is-sintomi l-aktar komuni ta' IRR kienu jinkludu deni, tertir u ipertensjoni. Ħamsa fil-mija (5%) tal-pazjenti kienu jeħtieġu interruzzjoni tal-għoti ta' Empliciti għal medjan ta' 25 minuta minħabba IRR, u 1% tal-pazjenti ma komplewx minħabba IRR. Mill-pazjenti li esperjenzaw IRR, 70% (23/33) kellhom ir-reazzjoni waqt l-ewwel doża. Fl-istudju CA204125, l-IRRs kollha rrappurtati seħħew matul l-ewwel ċiklu ta' kura u kienu ta' ≤ Grad 2.

Infezzjonijiet
L-inċidenza ta' infezzjonijiet, inkluż il-pnewmonja, kienet ogħla bil-kura permezz ta' Empliciti milli bil-kontroll (ara sezzjoni 4.4). Fi studju kliniku ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204004), kienu rrapportati infezzjonijiet f'81.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u 74.4% fil-fergħa ta' lenalidomide u dexamethasone (N = 317). Infezzjonijiet ta' Grad 3-4 kienu osservati fi 28% u 24.3% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u lenalidomide u dexamethasone, rispettivament. Infezzjonijiet fatali ma kinux frekwenti u kienu rrapportati fi 2.5% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u 2.2% ta' lenalidomide u dexamethasone. L-inċidenza ta' pnewmonja kienet ogħla fil-fergħa ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone meta mqabbla mal-fergħa ta' lenalidomide u dexamethasone rrapportata fi 15.1% vs. 11.7% b'eżitu fatali ta' 0.6% vs. 0%, rispettivament.

Fi prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204125), ġew irrappurtati infezzjonijiet f'65 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) u 65.5 % fil-fergħa ta' pomalidomide u dexamethasone(N = 55). Ġew innutati infezzjonijiet ta' Grad 3-4 fi 13.3 % u 21.8 % ta' pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone u pazjenti kkurati b'pomalidomide u dexamethasone, rispettivament. Infezzjonijiet fatali (jiġifieri infezzjonijiet ta' Grad 5) ma kinux frekwenti u kienu rrapportati f'i 5% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti

flimkien ma' lenalidomide pomalidomide u dexamethasone u fi 3.6% tal-pazjenti kkurati b'ta' lenalidomidepomalidomide u dexamethasone.

SPMs
L-inċidenza ta' SPMs kienet ogħla bil-kura b'Empliciti milli bil-kontroll (ara sezzjoni 4.4). Fil-prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204004), SPMs invażivi kienu osservati f'6.9% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u 4.1% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone (N = 317). SPMs huma magħrufa li huma assoċjati ma' espożizzjoni b'lenalidomide li kienet estiża f'pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone vs. lenalidomide u dexamethasone. Ir-rata ta' tumuri malinni ematoloġiċi kienet l-istess bejn iż-żewġ fergħat ta' kura (1.6%). Tumuri solidi kienu rrapportati fi 2.5% u 1.9% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u lenalidomide u dexamethasone, rispettivament. Il-kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melanoma kien irrapportat fi 3.1% u 1.6% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone u lenalidomide u dexamethasone, rispettivament.

Ma kien hemm l-ebda avveniment SPM li ġie rrappurtat f'pazjenti kkurati fil-fergħa tal-istudju ta' Empliciti flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (N = 60) u 1 (1.8%) fil-pazjenti kkurati fil-fergħa ta' pomalidomide u dexamethasone (N = 55) fl-istudju CA204125.

Tromboži profonda fil-vini
Fi prova klinika ta' pazjenti b'majeloma multipla (CA204004), tromboži profondi fil-vini ġew irrapportati f'7.2% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (N = 318) u 3.8% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone (N = 317). Fost pazjenti kkurati bl-aspirina, tromboži profondi fil-vini ġew irrapportati f'4.1% tal-pazjenti kkurati b'Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (E-Ld) u 1.4% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide u dexamethasone (Ld). Ir-rati ta' tromboži profondi fil-vini osservati bejn fergħat ta' kura kienu simili għal pazjenti mogħtija profilassi b'eparina ta' piż molekulari baxx (2.2% fiż-żewġ fergħat ta' kura), u għal pazjenti mogħtija antagonisti tal-vitamina K ir-rati kienu 0% għal pazjenti kkurati b'E-Ld u 6.7% għal pazjenti kkurati b'Ld.

Immunoġeniċità
Bħal kull proteina terapewtika, hemm potenzjal għall-immunoġeniċità għal Empliciti.
Minn fost 390 pazjent minn madwar erba' provi kliniċi li kienu kkurati b'Empliciti u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 72 pazjent (18.5%) ittestjaw pożittiv għall-antikorpi kontra l-prodott ta' kura emerġenti minn assaġġ elettrokemiluminixxenti (electrochemiluminescent, ECL). Antikorpi li jinnewtralizzaw kienu rilevati f'19 minn 299 pazjent f'CA204004. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, l-immunoġeniċità seħħet kmieni fil-kura u kienet temporanja hekk kif għaddiet bejn xahrejn u 4 xhur wara. Ma kien hemm l-ebda evidenza kawżali ta' tibdil fil-profili farmakokinetiċi, tal-effikaċja, jew tat-tossiċità bi żvilupp ta' antikorp kontra l-prodott abbażi tal-popolazzjoni farmakokinetika u analizi tar-rispons u l-espożizzjoni.

Mit-53 pazjent f'CA204125 ikkurati b'Empliciti u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 19-il pazjent (36%) ittestjaw pożittivi, li minnhom pazjent 1 ittestja pożittiv persistenti, għal antikorpi kontra l-prodott li rriżultaw mill-kura permezz ta' assaġġ ECL. F'dawn id-19-il pazjent, l-antikorpi kontra l-prodott seħħew fl-ewwel xahrejn mill-bidu ta' kura b'Empliciti. L-antikorpi kontra l-prodott ġew riżolti fi żmien xahrejn sa 3 xhur fi 18 (95%) minn dawn id-19-il pazjent. L-antikorpi newtralizzanti ġew identifikati fi 2 minn 53 pazjent.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Pazjent wieħed kien irrapportat b'doża eċċessiva bi 23.3 mg/kg bw ta' elotuzumab flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone. Il-pazjent ma kellu l-ebda sintomu, ma kien jeħtieġ l-ebda kura għad-doza eċċessiva, u seta' jkompli bit-terapija ta' elotuzumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u tinbeda kura sintomatika adattata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antinejoplastiċi, antikorpi monoklonali, u konjugati ta' mediċini ma' antikorpi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċini ma' antikorpi oħra. Kodiċi ATC: L01FX08.

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Elotuzumab huwa antikorp immunostimulatorju umanizzat, IgG1 monoklonali li jimmira speċifikament il-proteina molekula ta' sinjalar tal-attivazzjoni tal-limfoċiti membru tal-familja 7 (SLAMF7). SLAMF7 tinstab fi kwantità għolja f'ċelloli tal-majeloma multipla indipendentement minn anormalitajiet ċitoġenetiċi. SLAMF7 tinstab ukoll f'ċelloli qattiela naturali (NK), ċelloli tal-plażma normali, u ċelloli immuni oħrajn inkluż xi subsettijiet ta' ċelloli T, monoċiti, ċelloli B, makrofaġi u pDCs (ċelloli dendtriċi plasmaċitodji), iżda ma tinstabx f'tessuti solidi normali jew ċelloli staminali emopoetiċi.

Elotuzumab jattiva ċ-ċelloli qattiela naturali direttament kemm permezz tal-passaġġ SLAMF7 kif ukoll tar-riċetturi Fc li jtejbu l-attività kontra l-majeloma *in vitro*. Elotuzumab jimmira wkoll speċifikament SLAMF7 fiċ-ċelloli tal-majeloma u permezz ta' interazzjonijiet ma' riċetturi Fc fuq ċelloli immuni speċifiċi,jippromwovi l-qtil ta' ċelloli tal-majeloma permezz ta' ċitotossiċità ċellulari li tiddependi fuq l-antikorp (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) medjata miċ-ċellola NK u fagoċitoži ċellulari li tiddependi fuq l-antikorp (antibody-dependant cellular phagocytosis, ADCP) medjata mill-makrofaġu. F'mudelli mhux kliniċi, elotuzumab wera attività sinerġistika meta kkombinat ma' lenalidomide, pomalidomide jew bortezomib.

Effikaċja klinika u sigurtà
Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (CA204004)
CA204004 huwa studju randomizzat b'tikketta mikxufa sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (E-Ld) f'pazjenti b'majeloma multipla li rċevew terapija waħda sa tlieta qabel. Il-pazjenti kollha kienu ddokumentaw progressjoni wara t-terapija l-aktar riċenti tagħhom. Il-pazjenti li kienu refrattarji għal lenalidomide kienu eskluži u 6% tal-pazjenti kellhom kura b'lenalidomide qabel. Il-pazjenti kellhom jirkupraw wara t-trapjant għal minimu ta' 12-il ġimgħa minn trapjant ta' ċelloli staminali awtologi (stem cell transplant, SCT), u 16-il ġimgħa minn SCT alloġenika. Pazjenti b'amijolojdoži kardijaka jew b'lewkimja taċ-ċelloli tal-plasma ġew eskluži minn dan l-istudju.

Il-pazjenti eliġibbli kienu randomizzati fi proporzjon 1:1 biex jirċievu jew Empliciti flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew lenalidomide u dexamethasone (Ld). Il-kura kienet mogħtija f'ċikli ta' 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Elotuzumab 10 mg/kg bw ingħata ġol-vina darba fil-ġimgħa għall-ewwel 2 ċikli u kull ġimagħtejn minn hemm 'il quddiem. Qabel l-infużjoni b'Empliciti, dexamethasone ngħata bħala doża maqsuma: doża orali ta' 28 mg u doża ġol-vina ta' 8 mg. Fil-grupp ta' kontroll u fil-ġimgħat mingħajr Empliciti, dexamethasone 40 mg ingħata bħala doża orali waħda kull ġimgħa. Lenalidomide 25 mg ittieħed mill-ħalq darba kuljum għall-ewwel 3 ġimgħat ta' kull ċiklu. Il-valutazzjoni tar-rispons tat-tumur twettqet kull 4 ġimgħat.

Total ta’ 646 pazjent kienu randomizzati biex jirċievu l-kura: 321 b’Empliciti flimkien ma’ lenalidomide u dexamethasone u 325 b’lenalidomide u dexamethasone.

Id-demografija u l-karatteristiċi bażiċi kienu bilanċjati sew bejn il-fergħat ta’ kura. L-età medjana kienet ta’ 66 sena (medda ta’ 37 sa 91); 57% tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena; 60% tal-pazjenti kienu rġiel; il-Bojod kienu jikkonsistu minn 84% tal-popolazzjoni ta’ studju, l-Asjatiċi 10%, u s-suwed 4%. L-Istadju tas-Sistema ta’ Fażijiet Internazzjonali (International Staging System, ISS) kien I fi 43%, II fi 32% u III f’21% tal-pazjenti. Il-kategoriji ċitoġenetiċi ta’ riskju għoli ta’ del17p u t(4;14) kienu preżenti fi 32% u 9% tal-pazjenti, rispettivament. In-numru medjan ta’ terapiji preċedenti kien 2. Ħamsa u tletin fil-mija (35%) tal-pazjenti kienu refrattarji (progress matul jew sa 60 jum mill-aħħar terapija) u 65% kellhom rikaduta (progressjoni wara 60 jum mill-aħħar terapija). It-terapiji ta’ qabel inkludew: trapjant ta’ ċelloli staminali (55%), bortezomib (70%) melphalan (65%), thalidomide (48%), u lenalidomide (6%).

Il-punti tat-tmiem primarji ta’ dan l-istudju, il-perjodu ta’ sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (progression-free survival, PFS), kif ivvalutat mill-proporzjon ta’ periklu, u r-rata ta’ rispons globali (overall response rate, ORR) kienu determinati abbażi ta’ valutazzjonijiet li saru minn Kumitat ta’ Reviżjoni Indipendenti (IRC) blinded. Ir-riżultati tal-effikaċja huma preżentati fit-Tabella 8 u l-Figura 1. In-numru medjan ta’ ċikli ta’ kura kien ta’ 19 għall-grupp ta’ Empliciti u 14 għall-fergħa ta’ paragun.

Is-sopravivenza globali (OS) kienet punt tat-tmiem sekondarju bl-analiżi tal-OS finali ppjanata minn qabel li seħħet wara tal-inqas 427 mewt.

Tabella 8: CA204004 Riżultati tal-effikaċja

	E-Ld N = 321	**Ld N = 325**
PFS (Intenzjoni li tiġi kkurata (intent to treat, ITT))		
Proporzjon ta’ Periklu [97.61% intervall ta’ fiduċja (confidence interval, CI)]	0.68 [0.55, 0.85]	
Valur p tat-test log-rank stratifikat[a]	0.0001	
Rata PFS ta’ Sena (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
Rata PFS ta’ Sentejn (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
Rata PFS ta’ 3 Snin[b] (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
PFS medjan f’xhur [95% CI]	18.5 [16.5, 21.4]	14.3 [12.0, 16.0]
Rispons		
Rispons Globali (ORR)[c] n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
valur p[d]	0.0002	
Rispons Komplut (Complete Response, CR + Rispons Komplut strett (stringent Complete Response, sCR))[e] n (%)	14 (4.4)[f]	24 (7.4)
Rispons Parzjali Tajjeb Ħafna (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Rispons Parzjali (Rata ta’ Rispons (Response Rate, RR)/Rispons Parzjali (Partial Response, PR)) n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)
Risponsi Kombinati (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32.7)	91 (28.0)

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
Sopravivenza Globali[g]		
Proporzjon ta' Periklu [95.4% CI)]	0.82 [0.68, 1.00]	
Valur p tat-test log-rank stratifikat	0.0408[h]	
Sopravivenza ġenerali (overall survival, OS) medjan f'xhur [95% CI]	48.30 [40.34, 51.94]	39.62 [33.25, 45.27]

[a] Valur p ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat permezz ta' microglobulins B2 (< 3.5 mg/L kontra ≥ 3.5 mg/L), numru ta' linji ta' terapija ta' qabel (1 kontra 2 jew 3), u terapija immunomodulatorja ta' qabel (l-ebda terapija b'thalidomide ta' qabel, kontra terapiji oħrajn biss).

[b] Analiżi pre-speċifikata għar-rata PFS ta' 3 snin twettqet abbażi ta' żmien ta' segwitu minimu ta' 33 xahar.

[c] Kriterji tal-Grupp Ewropew għat-Trapjant tad-Demm u tal-Mudullun (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

[d] Valur p ibbażat fuq it-test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat permezz tal-microglobulins B2 (< 3.5 mg/L kontra ≥ 3.5 mg/L), numru ta' linji ta' terapija ta' qabel (1 kontra 2 jew 3), u terapija immunomodulatorja ta' qabel (l-ebda terapija b'thalidomide ta' qabel, kontra terapiji oħrajn biss).

[e] Rispons komplut (CR) + rispons komplut strinġenti (sCR).

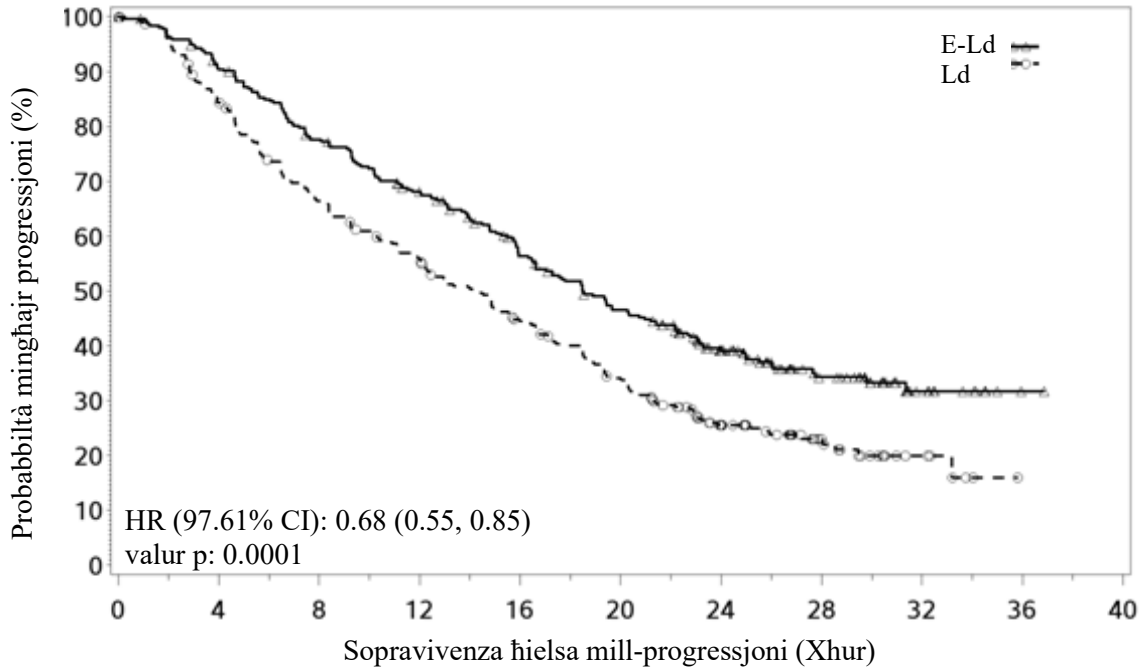
[f] Ir-rati ta' rispons komplut fil-grupp ta' Empliciti jistgħu jiġu sottovalutati minħabba inteferenza tal-antikorp monoklonali elotuzumab mal-assaġġ tal-immunofissazzjoni u l-assaġġ tal-elettroforeżi tal-proteina fis-serum.

[g] Analiżi finali pre-speċifikata għal OS twettqet abbażi ta' mill-inqas 427 mewt bi żmien ta' segwitu minimu ta' 70.6 xhur.

[h] L-analiżi OS finali ssodisfat il-limitu speċifikat mill-protokoll għal sinifikanza statistika ($p \leq 0.046$).

CI: intervall ta' kunfidenza

Figura 1: CA204004 Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni



Numru ta' individwi f'riskju										
E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7	

It-titjib osservat fil-PFS kien konsistenti fis-subsettijiet kollha irrispettivament mill-età (< 65 kontra ≥ 65), l-istatus tar-riskju, il-preżenza jew in-nuqqas ta' kategoriji ċitoġenetiċi del17p jew t(4;14), l-istadju ISS, in-numru ta' terapiji ta' qabel, l-espożizzjoni immunomodulatorja ta' qabel, l-espożizzjoni ta' qabel għal bortezomib, l-istatus rikadut jew refrattarju, jew il-funzjoni tal-kliewi kif muri fit-Tabella 9.

Tabella 9: CA204004 Riżultati tal-effikaċja għal subsettijiet

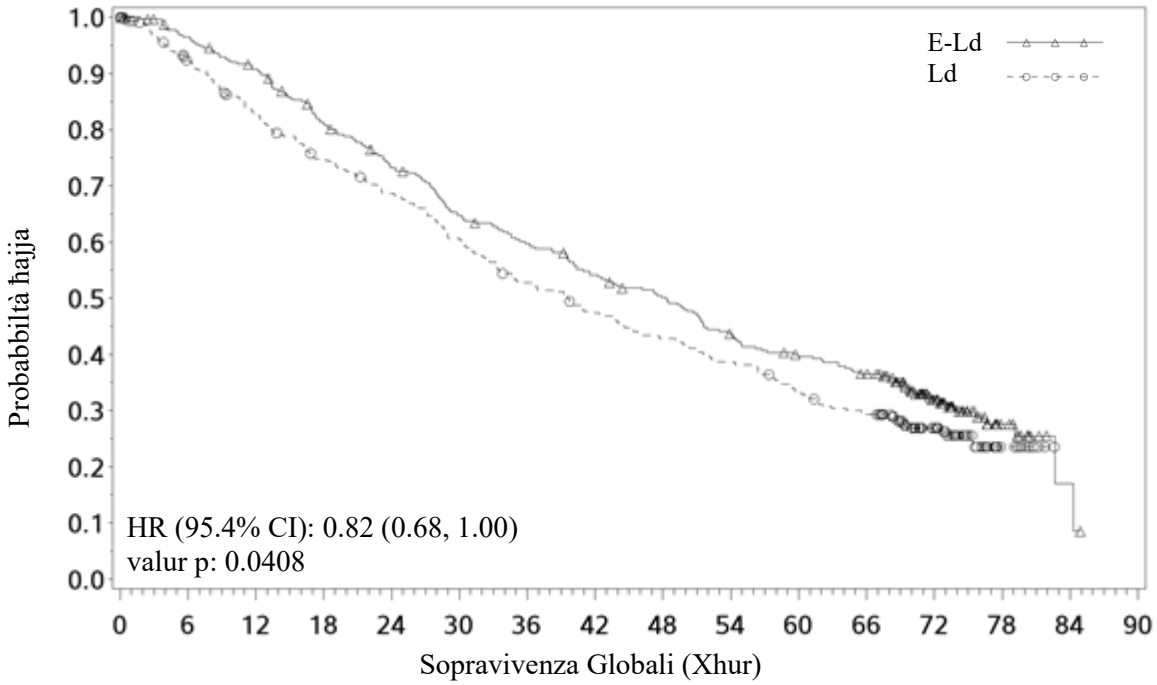
Deskrizzjoni ta' subsett	E-Ld N = 321 PFS medjan (xhur) [95% CI]	Ld N = 325 PFS medjan (xhur) [95% CI]	HR [95% CI]
Età			
< 65 sena	19.4 [15.9, 23.1]	15.7 [11.2, 18.5]	0.74 [0.55, 1.00]
≥ 65 sena	18.5 [15.7, 22.2]	12.9 [10.9, 14.9]	0.64 [0.50, 0.82]
Fatturi ta' riskju			
Riskju kbir	14.8 [9.1, 19.6]	7.2 [5.6, 11.2]	0.63 [0.41, 0.95]
Riskju standard	19.4 [16.5, 22.7]	16.4 [13.9, 18.5]	0.75 [0.59, 0.94]
Kategorija ċitoġenetika			
Preżenza ta' del17p	19.6 [15.8, NE]	14.9 [10.6, 17.5]	0.65 [0.45, 0.93]
Nuqqas ta' del17p	18.5 [15.8, 22.1]	13.9 [11.1, 16.4]	0.68 [0.54, 0.86]
Preżenza ta' t(4;14)	15.8 [8.4, 18.4]	5.5 [3.1, 10.3]	0.55 [0.32, 0.98]
Nuqqas ta' t(4;14)	19.6 [17.0, 23.0]	14.9 [12.4, 17.1]	0.68 [0.55, 0.84]
Faži ISS			
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]
Terapiji preċedenti			
Linji ta' terapija preċedenti = 1	18.5 [15.8, 20.7]	14.5 [10.9, 17.5]	0.71 [0.54, 0.94]
Linji ta' terapija preċedenti = 2 jew 3	18.5 [15.9, 23.9]	14.0 [11.1, 15.7]	0.65 [0.50, 0.85]
Espożizzjoni preċedenti għal thalidomide	18.4 [14.1, 23.1]	12.3 [9.3, 14.9]	0.61 [0.46, 0.80]
Ebda espożizzjoni immunomodulatorja preċedenti	18.9 [15.8, 22.2]	17.5 [13.0, 20.0]	0.78 [0.59, 1.04]
Espożizzjoni preċedenti għal bortezomib	17.8 [15.8, 20.3]	12.3 [10.2, 14.9]	0.67 [0.53, 0.84]
Ebda espożizzjoni preċedenti għal bortezomib	21.4 [16.6, NE]	17.5 [13.1, 21.3]	0.70 [0.48, 1.00]
Rispons għat-terapija			
Rikaduti	19.4 [16.6, 22.2]	16.6 [13.0, 18.9]	0.75 [0.59, 0.96]
Rifrattorji	16.6 [14.5, 23.3]	10.4 [6.6, 13.3]	0.55 [0.40, 0.76]
Indeboliment tal-kliewi			
CrCl tal-linja bażi < 60 mL/min	18.5 [14.8, 23.3]	11.7 [7.5, 17.4]	0.56 [0.39, 0.80]
CrCl tal-linja bażi ≥ 60 mL/min	18.5 [15.9, 22.2]	14.9 [12.1, 16.7]	0.72 [0.57, 0.90]

Ir-rati ta' sopravivenza globali ta' sena, sentejn, 3, 4 u 5 snin għal Empliciti flimkien mal-kura b'lenalidomide u dexamethasone kienu ta' 91%, 73%, 60%, 50% u 40% rispettivament, meta mqabbla ma' 83%, 69%, 53%, 43% u 33% rispettivament, għall-kura b'lenalidomide u dexamethasone (Ara Figura 2).

L-analiżi tal-OS finali ppjanata minn qabel saret wara 212-il mewta fil-fergħa ta' E-Ld u 225 mewta fil-fergħa ta' Ld. Is-segwitu minimu kien 70.6 xhur. Ġie osservat vantaġġ statistikament sinifikanti fl-OS f'pazjenti fil-fergħa ta' E-Ld meta mqabbel ma' pazjenti fil-fergħa ta' Ld. L-OS medjana fil-fergħa

ta’ E-Ld kienet 48.30 xhur meta mqabbel ma’ 39.62 xhur fil-fergħa ta’ Ld. Il-pazjenti fil-fergħa E-Ld kellhom tnaqqis ta’ 18% fir-riskju ta’ mewt meta mqabbla ma’ dawk fil-fergħa Ld (HR = 0.82; 95.4% CI: 0.68, 1.00; valur p = 0.0408). Ara Tabella 8 u Figura 2.

Figura 2: CA204004 Sopravivenza globali



Numru ta’ individwi f’riskju

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 flimkien ma’ pomalidomide u dexamethasone (CA204125)
CA204125 huwa studju randomizzat, miftuħ, li sar biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Empliciti flimkien ma’ pomalidomide u dexamethasone (E-Pd) f’pazjenti b’majeloma multipla rikaduta u refrattarja li rċivew tal-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta’ proteasome (PI) u wrew progessjoni tal-marda fis-60 jum jew fi żmien 60 jum mill-aħħar terapija tagħhom. Il-pazjenti kienu refrattarji jekk kellhom progressjoni fis-60 jum jew fi żmien 60 jum tal-kura b’lenalidomide u PI fis-60 jum jew fi żmien 60 jum mill-aħħar kura tagħhom, jew rikaduti u refrattarji jekk kienu kisbu mill-inqas rispons parzjali għal kura preċedenti b’lenalidomide u PI iżda kellhom progressjoni fi żmien sitt xhur u żviluppaw progress tal-marda fis-60 jum jew fi żmien 60 jum wara li temmew l-aħħar kura tagħhom. Pazjenti b’newropatija periferali ta’ Grad 2 jew ogħla ġew eskluži mill-provi kliniċi b’E-Pd.

Total ta’ 117-il pazjent ġew randomizzati fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu l-kura: 60 għal elotuzumab flimkien ma’ pomalidomide u dexamethasone (E-Pd) u 57 għal pomalidomide u dexamethasone (Pd). Il-kura ngħatat f’ċikli ta’ 4 ġimgħat (ċiklu ta’ 28 jum) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Elotuzumab 10 mg/kg bw ingħata ġol-vina darba fil-ġimgħa għall-ewwel 2 ċikli u 20 mg/kg bw kull 4 ġimgħat minn hemm ’il quddiem.

Dexamethasone ngħata f’jum 1, 8, 15 u 22 ta’ kull ċiklu. F’ġimgħat b’infużjoni ta’ Empliciti, dexamethasone ngħata qabel Empliciti bħala doża maqsuma: individwi ta’ ≤ 75 sena doża orali ta’ 28 mg u doża ġol-vina ta’ 8 mg, u f’individwi ta’ > 75 sena doża orali ta’ 8 mg u doża ġol-vina ta’ 8 mg. Fil-ġimgħat mingħajr infużjoni ta’ Empliciti u fil-grupp tal-kontroll, dexamethasone ngħata f’individwi ta’ ≤ 75 sena bħala doża orali ta’ 40 mg u f’indivdiwi ta’ > 75 sena bħala doża orali ta’ 20 mg dexamethasone. Il-valutazzjoni tar-rispons tat-tumur twettqet kull 4 ġimgħat.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta’ kura. L-età medjana kienet 67 sena (medda 36 sa 81); 62 % tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena; 57 % tal-pazjenti kienu rġiel, il-bojod kienu jammontaw għal 77 % tal-popolazzjoni tal-istudju, l-Asjatiċi 21 % u s-

suwed 1 %. L-Istadju tas-Sistema ta' Fażijiet Internazzjonali (International Staging System, ISS) kien I f'50 %, II fi 38 % u III fi 12 % tal-pazjenti. L-anormalitajiet kromożomali kif iddeterminat minn FISH ta' del(17p), t(4;14) u t(14;16) kienu preżenti f'5 %, 11 % u 7 % tal-pazjenti, rispettivament. Ħdax (9.4%)-il pazjent kellhom majeloma ta' riskju għoli. In-numru medjan ta' terapiji preċedenti kien 3. Sebgħa u tmenin fil-mija (87%) tal-pazjenti kienu refrattorji għal lenalidomide, 80 % refrattorji għal PI u 70 % kienu refrattorji kemm għal lenalidomide kif ukoll għal PI. Terapiji preċedenti kienu jinkludu trapjant taċ-ċelloli staminali (55%), bortezomib (100%), lenalidomide (99%), cyclophosphamide (66%), melphalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%), u daratumumab (3%).

In-numru medjan ta' ċikli ta' kura kien 9 għall-fergħa ta' E-Pd u 5 għall-fergħa ta' Pd.
Il-punt tat-tmiem primarju kien il-PFS ivvalutata mill-investigatur skont kriterji tal-Grupp ta' Ħidma Internazzjonali tal-Majeloma (International Myeloma Working Group, IMWG) modifikati. Il-PFS medjana għal kull ITT kienet 10.25 xhur (95% CI: 5.59, ma tistax tiġi stmata (NE)) fil-fergħa ta' E-Pd u 4.67 xhur (95% CI: 2.83, 7.16) fil-fergħa ta' Pd. Il-PFS u l-ORR ġew ivvalutati wkoll mill-IRC.

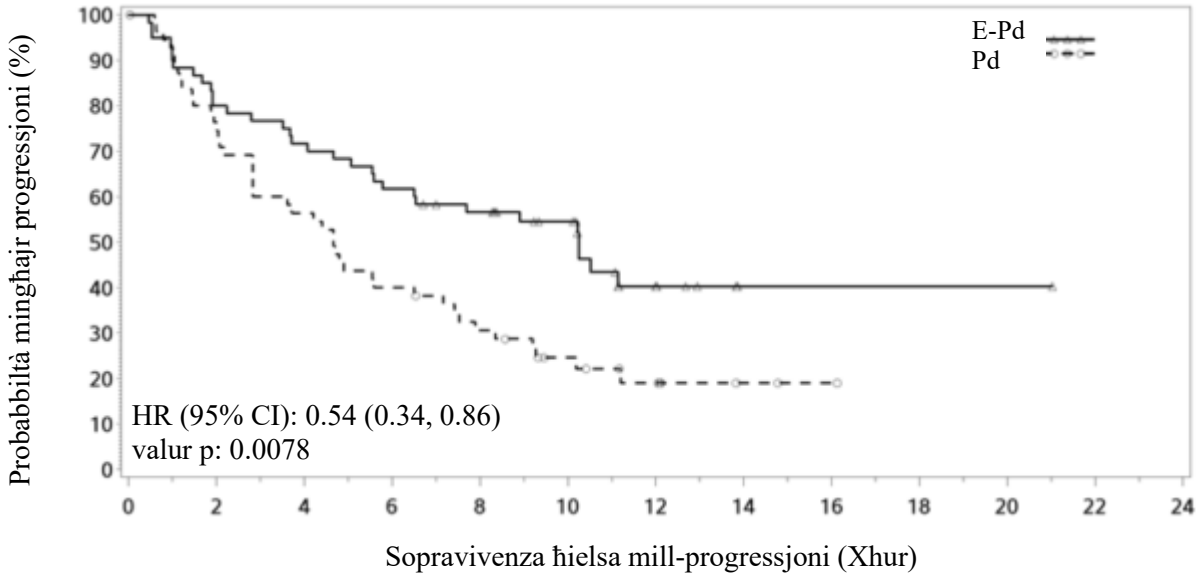
Ir-riżultati tal-PFS skont l-investigatur u l-IRC huma miġbura fil-qosor f'Tabella 10 (segwitu minimu ta' 9.1 xhur). Il-kurva ta' Kaplan Meier għall-PFS skont l-investigatur hija pprovduta f'Figura 3.

Tabella 10: CA204125 Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni u rispons globali

	Ivvalutata mill-Investigatur		**Ivvalutata mill-IRC[f]**	
	E-Pd N = 60	**Pd N = 57**	**E-Pd N = 60**	**Pd N = 57**
PFS (Intenzjoni li tiġi kkurata (intent to treat, ITT))				
Proporzjon ta' Periklu [95% CI]	0.54 [0.34, 0.86]		0.51 [0.32, 0.82]	
Valur p tat-test log-rank stratifikat[a]	0.0078		0.0043	
PFS medjana f'xhur [95% CI]	10.25 [5.59, NE]	4.67 [2.83, 7.16]	10.25 [6.54, NE]	4.70 [2.83,7.62]
Rispons				
Rispons Globali (ORR)[b] n (%) [95% CI]	32 (53.3) [40.0, 66.3]	15 (26.3) [15.5, 39.7]	35 (58.3) [44.9, 70.9]	14 (24.6) [14.1, 37.8]
valur p[c]	0.0029		0.0002	
Rispons Sħiħ (CR + sCR)[d] n (%)	5 (8.3)[e]	1 (1.8)	0 (0.0)[e]	0 (0.0)
Rispons Parzjali Tajjeb Ħafna (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	7 (11.7)	4 (7.0)	9 (15.0)	5 (8.8)
Rispons Parzjali (RR/PR) n (%)	20 (33.3)	10 (17.5)	26 (43.3)	9 (15.8)
Risponsi Kombinati (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20.0)	5 (8.8)	9 (15.0)	5 (8.8)

[a] valur p ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat mill- istadju tal-marda mad-dħul fl-istudju (Stadju tas-Sistema ta' Fażijiet Internazzjonali I-II vs III) u numru ta' linji preċedenti ta' terapija (2-3 vs ≥ 4) mar-randomizzazzjoni.
[b] kriterji tal-Grupp ta' Ħidma Internazzjonali tal-Majeloma (IMWG) modifikati.
[c] valur p ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel chi-square stratifikat skont l-istadju mad-dħul fl-istudju (Stadju tas-Sistema ta' Fażijiet Internazzjonali I-II vs III) u n-numru ta' linji preċedenti ta' terapija (2-3 vs ≥ 4) mar-randomizzazzjoni.
[d] Rispons komplut (CR) + rispons komplut strinġenti (sCR).
[e] Ir-rati tar-rispons komplut fil-grupp ta' Empliciti jistgħu jkunu sottovvalutati minħabba interferenza tal-antikorp monoklonali elotuzumab ma' assaġġ ta' immunofissazzjoni u assaġġ ta' elettroforeżi tal-proteina fis-seru.
[f] Il-valutazzjoni tal-IRC saret post-hoc. NE: ma tistax tiġi stmata

Figura 3: CA204125 Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni skont l-investigatur



Numru ta' individwi f'riskju

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

Il-valutazzjoni tal-PFS ITT skont l-investigatur ġiet evalwata f'diversi sottogruppi inkluż età (< 65 kontra ≥ 65), razza, stadju ISS, terapiji preċedenti, trapjant, kategorija tar-riskju, status ECOG, tneħħija tal-kreatinina, u anormalitajiet ċitoġeniċi. Irrispettivament mis-sottogrupp evalwat, il-PFS ġeneralment kienet konsistenti ma' dik li ġiet osservata fil-popolazzjoni ITT għall-gruppi tal-kura. Madankollu, ir-riżultati għandhom jitqiesu b'kawtela peress li l-valutazzjoni tal-konsistenza tal-effett fis-sottogruppi differenti ġiet imfixkla min-numru limitat ħafna ta' pazjenti inklużi fis-sottogruppi differenti.

Is-sopravivenza globali (OS) kienet punt tat-tmiem tal-istudju sekondarju ewlieni. Saret analiżi finali tal-OS li kienetippjanata minn qabel wara li seħħew mill-inqas 78 mewta. Is-segwitu minimu kien ta' 45.0 xahar. Ir-riżultati tal-OS fl-analiżi finali laħqu sinifikanza statistika. Ġiet osservata OS itwal b'mod sinifikanti f'pazjenti fil-fergħa ta' E-Pd meta mqabbla ma' pazjenti fil-fergħa ta' Pd (HR = 0.59; 95% CI: 0.37, 0.93; valur p = 0.0217), li tirrappreżenta tnaqqis ta' 41% fir-riskju ta' mewt. Ir-riżultati tal-effikaċja huma preżentati fit-Tabella 11 u l-Figura 4.

Tabella 11: CA204125 Riżultati tas-sopravivenza globali

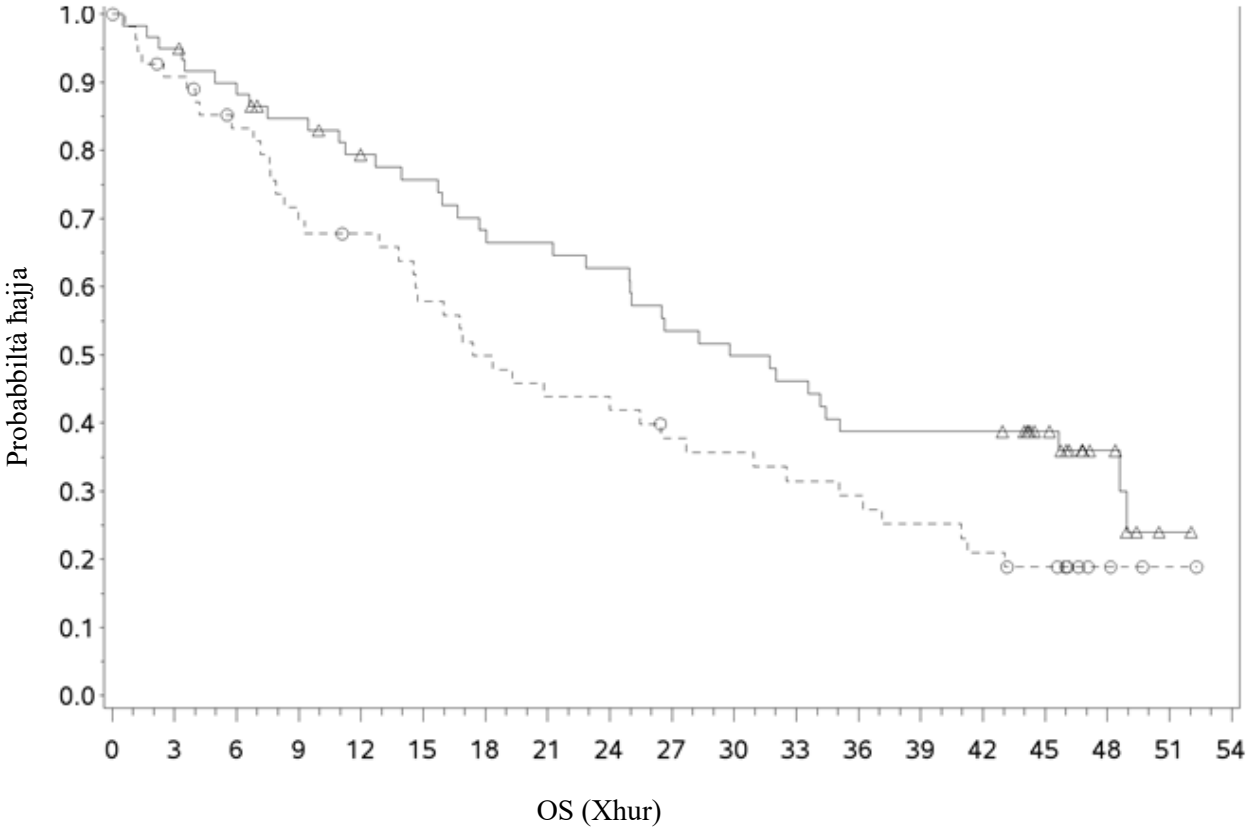
	E-Pd N = 60	**Pd N = 57**
Sopravivenza Globali (OS)[**]		
Proporzjon ta' Periklu [95% CI]	0.59 [0.37, 0.93]	
Valur p tat-test log-rank stratifikat[*]	0.0217[***]	
OS medjana f'xhur [95% CI]	29.80 [22.87, 45.67]	17.41 [13.83, 27.70]

[*] Valur p ibbażat fuq it-test log-rank stratifikat mill-istadju tal-marda mad-dħul fl-istudju (Stadju tas-Sistema ta' Fażijiet Internazzjonali I-II vs III) u numru ta' linji preċedenti ta' terapija (2-3 vs ≥ 4) mar-randomizzazzjoni.

[**] Analiżi finali pre-speċifikata għal OS twettqet abbażi ta' mill-inqas 78 mewta (żmien ta' segwitu minimu ta' 45.0 xhur).

[***] L-analiżi tal-OS finali qasmet il-limitu alfa ddeterminat minn qabel għal sinifikanza statistika (p ≤ 0.20) kif ukoll il-livell strinġenti ta' 0.05.

Figura 4: CA204125 Sopravivenza globali



Numru ta' Individwi f'Riskju

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

——Δ—— E-Pd (avvenimenti: 37/60), medjan u 95% CI: 29.80 (22.87, 45.67)
- - -❍- - - Pd (avvenimenti: 41/57), medjan u 95% CI: 17.41 (13.83, 27.70)
E-Pd vs Pd - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.59 (0.37, 0.93)
80% CI: 0.59 (0.44, 0.79), valur p: 0.0217

Livell alfa aġġustat = 0.2.
Is-simboli jirrappreżentaw osservazzjonijiet iċċensurati.
Stratifikat mill-istadju tal-marda mad-dħul fl-istudju (Stadju tas-Sistema ta' Fażijiet Internazzjonali I-II vs III) u numru ta' linji preċedenti ta' terapija (2-3 vs ≥ 4) mar-randomizzazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (pharmacokinetics, PK) ta' elotuzumab ġiet studjata f'pazjenti b'majeloma multipla. Elotuzumab juri PK mhux lineari kif ukoll tnaqqis fl-eliminazzjoni hekk kif tiżdied id-doża minn 0.5-20 mg/kg bw.

Assorbiment
Elotuzumab jingħata f'doži ġol-vina u għaldaqstant huwa immedjatament u kompletament bijodisponibbli.

Distribuzzjoni
Il-volum ta' distribuzzjoni ġeometriku medju ta' elotuzumab bil-kors ta' dożaġġ rakkomandat flimkien ma' lenalidomide/dexamethasone jew pomalidomide/dexamethasone fi stat fiss huwa ta' 5.7 L (koeffiċjent ta' varjazzjoni CV): 23%) u 5.6 L (CV: 21%) rispettivament.

Bijotrasformazzjoni
Il-passaġġ metaboliku għal elotuzumab ma ġiex ikkaratterizzat. Bħala antikorp monoklonali IgG, elotuzumab huwa mistenni li jiġi diżintegrat f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz tal-passaġġi kataboliċi.

Eliminazzjoni
L-eliminazzjoni totali medja ġeometrika ta' elotuzumab f'10 mg/kg bw (f'kombinazzjoni ma' lenalidomide u dexamethasone) fi stat fiss hija 0.194 L/kuljum (CV: 62.9%). Meta jitwaqqaf elotuzumab, f'kombinazzjoni ma' lenalidomide u dexamethasone jew flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, il-konċentrazzjonijiet ta' elotuzumab jonqsu għal bejn wieħed u ieħor 3% (bejn wieħed u ieħor 97% ta' tneħħija mill-ġisem kif stmat minn 5 half-lives) tal-konċentrazzjoni massima fis-serum fi stat fiss mbassra mill-popolazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali
Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni permezz ta' *data* minn 440 pazjent, l-eliminazzjoni ta' elotuzumab żdiedet b'bw akbar u dan jappoġġja doża bbażata fuq il-piż. L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni ssuġġeriet li l-fatturi li ġejjin ma kellhom ebda effett klinikament importanti fuq it-tneħħija ta' elotuzumab: l-età, is-sess, r-razza, il-lactate dehydrogenase (LDH) fil-linja bażi, l-albumina, l-indeboliment tal-kliewi, indeboliment tal-fwied ħafif, u l-għoti flimkien ma' lenalidomide/dexamethasone jew pomalidomide/dexamethasone. It-tneħħija medjata mill-mira ta' elotuzumab żdiedet b'konċentrazzjonijiet ogħla ta' proteina M fis-seru.

Indeboliment tal-kliewi
Studju b'tikketta mikxufa (CA204007) evalwa l-farmakokinetika ta' elotuzumab flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla b'diversi gradi ta' indeboliment tal-kliewi (klassifikat permezz ta' valuri CrCL). L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' elotuzumab kien evalwat f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (CrCl > 90 mL/min; N = 8), indeboliment tal-kliewi sever li ma jeħtieġx dijaliżi (CrCl < 30 mL/min; N = 9), jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju li teħtieġ dijaliżi (CrCl < 30 mL/min; N = 9). Ma nstabux differenzi kliniċi importanti fil-farmakokinetika ta' elotuzumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (bi jew mingħajr dijaliżi) u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied
Empliciti huwa antikorp monoklonali IgG1, li jitneħħa prinċipalment permezz tal-kataboliżmu. Għaldaqstant, l-indeboliment funzjonali tal-fwied x'aktarx mhux ser ibiddel l-eliminazzjoni tiegħu. L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq l-eliminazzjoni ta' Empliciti kien evalwat permezz tal-analiżi PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (TB ≤ ULN u AST > ULN jew TB < 1 sa 1.5 x ULN u kwalunkwe AST; N = 33). Ma nstabux differenzi kliniċi importanti fl-eliminazzjoni ta' Empliciti bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Elotuzumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (TB > 1.5 sa 3 × ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied sever (TB > 3 × ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Elotuzumab jagħraf biss il-proteina SLAMF7 tal-bniedem. Peress li elotuzumab ma jagħrafx forom mhux tal-bniedem tal-proteina SLAMF7, id-dejta dwar is-sigurtà *in vivo* minn studji fuq l-annimali hija irrilevanti. Fl-istess linja, l-ebda dejta dwar il-karċinoġeniċità mhija disponibbli għal elotuzumab fl-annimali, u lanqas twettqu studji dwar il-fertilità u t-tossiċità fl-embriju/fetu. Informazzjoni ta' sigurtà mhux klinika primarjament tikkonsisti minn studji ta' ċelloli/tessuti tal-bniedem *in vitro* fejn l-ebda sejba ta' sigurtà ma ġiet identifikata.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ eċċipjenti

Sucrose
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ
4 snin.

Wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni
Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi trasferita mill-kunjett għall-borża tal-infużjoni minnufih.

L-istabbilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita u dilwita ntweriet għal 24 siegħa f’temperatura ta’ 2°C - 8°C u mħares mid-dawl.

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta’ ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2°C - 8°C imħarsa mid-dawl. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita fil-friża. Is-soluzzjoni għall-infużjoni tista’ tinħażen għal massimu ta’ 8 sigħat mit-total ta’ 24 siegħa f’temperatura ta’ 20°C − 25°C u f’dawl tal-kamra. Dan il-perjodu ta’ 8 sigħat għandu jinkludi l-perjodu għall-għoti tal-prodott.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara r-rikostituzzjoni jew id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ ta’ Tip I ta’ 20 mL, magħluq b’tapp griż tal-butyl u ssiġillat b’siġill irbattut tal-aluminju b’buttuna tal-polypropylene li tista’ tinqala’, li fih 300 mg jew 400 mg elotuzumab. Il-buttuna tas-siġill li tista’ tinqala’ hija ta’ kulur l-avorju għall-preżentazzjoni ta’ 300 mg u blu għal preżentazzjoni ta’ 400 mg.
Daqs tal-pakkett ta’ kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kif tikkalkola d-doża
Ikkalkula d-doża (mg) u ddetermina n-numru ta’ kunjetti meħtieġa għad-doża (10 mg/kg jew 20 mg/kg) abbażi tal-bw. Aktar minn kunjett wieħed ta’ Empliciti jista’ jkun meħtieġ biex tingħata d-doża totali lill-pazjent.

- Id-doża totali ta’ elotuzumab f’mg hija daqs il-bw tal-pazjent f’kg immultiplikat bid-doża ta’ elotuzumab (10 jew 20 mg/kg, ara sezzjoni 4.2).

Rikostituzzjoni tal-kunjetti
B’mod asettiku irrikostitwixxi kull kunjett ta’ Empliciti b’siringa ta’ daqs xieraq u labra ta’ 18 gauge jew iżgħar kif muri fit-Tabella 12. Tista’ tiġi esperjenzata ftit pressjoni b’lura waqt l-għoti tal-ilma għall-injezzjonijiet, u dan jitqies bħala normali.

Tabella 12: Struzzjonijiet ta’ rikostituzzjoni

Qawwa	**Ammont ta’ ilma għall-injezzjonijiet, meħtieġ għar-rikostituzzjoni**	**Volum finali ta’ Empliciti rikostitwit fil-kunjett (inkluż il-volum spostat mill-kejk solidu)**	**Konċentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni**
kunjett ta’ 300 mg	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
kunjett ta’ 400 mg	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

Żomm il-kunjett dritt u ħawwad is-soluzzjoni billi ddawwar il-kunjett biex tħoll il-kejk lijofilizzat. Imbagħad dawwar il-kunjett rasu ‘l isfel ftit drabi biex tħoll kwalunkwe trab li jista’ jkun preżenti f’wiċċ il-kunjett jew it-tapp. Tħallatx bis-saħħa, TĦAWWADX. It-trab lijofilizzat għandu jinħall f’inqas minn 10 minuti.

Wara li s-solidi li baqa’ jinħallu kompletament, ħalli s-soluzzjoni rikostitwita wieqfa għal 5 sa 10 minuti. Is-soluzzjoni rikostitwita hija bla kulur għal kemxejn safranija u ċara sa opalexxenti ħafna. Empliciti għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal xi frak jew telf tal-kulur qabel l-għoti. Armi s-soluzzjoni jekk ikun hemm xi frak jew tibdil fil-kulur.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni
Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b’sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta’ 5% glucose sabiex tinkiseb medda tal-konċentrazzjoni tal-infużjoni finali bejn 1 mg/mL u 6 mg/mL. Il-volum ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% glucose injezzjoni għandu jiġi aġġustat sabiex ma jaqbiżx 5 mL/kg tal-bw bi kwalunkwe doża mogħtija ta’ Empliciti.

Ikkalkula l-volum (mL) ta’ dilwent (jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% glucose injezzjoni) meħtieġ biex issir is-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjent.

Iġbed il-volum neċessarju għad-doża kkalkolata minn kull kunjett, sa massimu ta’ 16 mL minn kunjett ta’ 400 mg u 12 mL minn kunjett ta’ 300 mg. Kull kunjett fih ftit mili żżejjed biex jiżgura volum biżżejjed li jista’ jinġibed.

Ittrasferixxi l-volumi miġbuda tal-kunjetti kollha meħtieġa skont id-doża kkalkulata għal dan il-pazjent f’borża tal-infużjoni waħda magħmula minn polyvinyl chloride jew polyolefin li fiha l-volum ikkalkulat tad-dilwent. Ħallat l-infużjoni bil-mod billi tħallatha b’idejk. Tħawwadhiex.

Empliciti huwa għal użu ta’ darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jifdal li ma jkunx intuża fil-kunjett.

Kif għandha tingħata
L-infużjoni kollha ta’ Empliciti għandha tingħata b’sett tal-infużjoni u filtru sterili, mhux piroġeniku, li ftit jorbot proteini (b’daqs tal-pori ta’ 0.2-1.2 µm) permezz ta’ pompa tal-infużjoni awtomatika.

L-infużjoni ta’ Empliciti hija kompatibbli ma’:
- kontenituri tal-PVC u polyolefin;
- settijiet tal-infużjoni tal-PVC;
- filtri fil-pajp tal-polyethersulfone u tan-najlon b’daqsijiet tal-pori ta’ 0.2 µm sa 1.2 µm.

Empliciti għandu jinbeda b'rata ta' infużjoni ta' 0.5 mL/min għal doża ta' 10 mg/kg bw u 3 mL/min għal doża ta' 20 mg/kg bw. Jekk tollerata sew, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'mod gradwali kif deskritt fit-Tabelli 3 u 4 (ara sezzjoni 4.2 Metodu ta' kif għandu jingħata). Ir-rata tal-infużjoni massima ma għandhiex taqbeż il-5 mL/min.

Is-soluzzjoni tal-infużjoni ta' Empliciti għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C imħarsa mid-dawl. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita fil-friża. Is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 8 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C − 25°C u f'dawl tal-kamra. Dan il-perjodu ta' 8 sigħat għandu jinkludi l-perjodu għall-għoti tal-prodott.

Rimi
Taħżinx xi porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għal infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Mejju 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Diċembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 300 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80 (E433). Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 300 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80 (E433). Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

300 mg trab għal konċentrat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Użu IV.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 400 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80 (E433). Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Empliciti 400 mg trab għal konċentrat
elotuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 400 mg elotuzumab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg elotuzumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, u polysorbate 80 (E433). Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

400 mg trab għal konċentrat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Użu IV.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/16/1088/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UHNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Empliciti 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Empliciti 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

elotuzumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Empliciti u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Empliciti
3. Kif għandek tuża Empliciti
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Empliciti
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Empliciti u għalxiex jintuża

Empliciti fih is-sustanza attiva elotuzumab, li huwa antikorp monoklonali, tip ta' proteina mfassla biex tagħraf u teħel ma' sustanza fil-mira speċifika fil-ġisem. Elotuzumab jeħel ma' proteina fil-mira msejħa SLAMF7. SLAMF7 tinstab f'ammonti kbar fuq il-wiċċ ta' ċelloli tal-majeloma multipla u fuq ċerti ċelloli tas-sistema immunitarja tiegħek (ċelloli qattiela naturali). Meta elotuzumab jeħel ma' SLAMF7 fuq iċ-ċelloli tal-majeloma multipla jew iċ-ċelloli qattiela naturali, dan jistimula s-sistema immunitarja tiegħek sabiex tattakka u teqred iċ-ċelloli tal-majeloma multipla.

Empliciti jintuża biex jikkura majeloma multipla (kanċer tal-mudullun) fl-adulti. Empliciti ser jingħatalek flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone. Il-majeloma multipla hija kanċer ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demm li jissejħu ċelloli tal-plażma. Dawn iċ-ċelloli jinqasmu mill-kontroll u jinġemgħu fil-mudullun. Dan jirriżulta fi ħsara lill-għadam u l-kliewi.

Empliciti jintuża jekk il-kanċer tiegħek ma rrispondiex għal, jew irritorna wara ċerti kuri.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Empliciti

Ma għandekx tingħata Empliciti
- jekk inti allerġiku għal elotużumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk mintix ċert/a.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Reazzjoni relatata mal-infużjoni
Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi waħda mir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni elenkati fil-bidu ta' sezzjoni 4. Dawn l-effetti sekondarji fil-biċċa l-kbira jseħħu waqt jew wara l-infużjoni tal-ewwel doża. Ser tiġi ssorveljat/a għal sinjali ta' effetti bħal dawn waqt u wara l-infużjoni.

Skont il-gravità tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, tista' teħtieġ kura addizzjonali biex tipprevjeni komplikazzjonijiet u tnaqqas is-sintomi tiegħek, inkella l-infużjoni tiegħek ta' Empliciti tista' tiġi interrotta. Meta s-sintomi jgħaddu jew jitjiebu, l-infużjoni tista' titkompla b'rata iktar baxxa u tiżdied gradwalment jekk is-sintomi ma jerġgħux iseħħu. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li ma jkomplix bil-kura ta' Empliciti jekk ikollok reazzjoni qawwija relatata mal-infużjoni.

Qabel kull infużjoni ta' Empliciti, ser tingħata mediċini biex tnaqqas reazzjoni relatata mal-infużjoni (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tuża Empliciti, Mediċini mogħtija qabel kull infużjoni").

Qabel ma tibda l-kura permezz ta' Empliciti, għandek taqra wkoll it-twissijiet u l-prekawzjonijiet fil-fuljett ta' tagħrif tal-mediċini kollha li għandhom jittieħdu flimkien ma' Empliciti għall-informazzjoni relatata ma' dawn il-mediċini. Meta jintuża lenalidomide, hemm bżonn ta' attenzjoni partikolari għal testijiet tat-tqala u r-rekwiżiti tal-prevenzjoni (ara "Tqala u treddigħ" f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti
Empliciti mhuwiex irrakkomandat li jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Empliciti
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigħ
Għal nisa li jkunu qegħdin jieħdu Empliciti
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Ma għandekx tieħu Empliciti jekk inti tqila, sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandahx b'mod speċifiku. L-effetti ta' Empliciti fin-nisa tqal jew il-ħsara possibbli tiegħu f'tarbija mhux imwielda mhumiex magħrufa.
- Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiġi kkurata b'Empliciti u għal 120 jum wara li jitwaqqaf it-trattament, jekk hemm ċans li inti tista' tinqabad tqila.
- Jekk tinqabad tqila waqt li qed tuża Empliciti, kellem lit-tabib tiegħek.

Meta Empliciti jingħata flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide, trid issegwi l-programm ta' prevenzjoni tat-tqala għal lenalidomide jew pomalidomide rispettivament (ara l-fuljett ta' tagħrif għal lenalidomide jew pomalidomide). **Huwa mistenni li lenalidomide u pomalidomide jkunu ta' ħsara għal tarbija mhux imwielda.**

Mhux magħruf jekk elotuzumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jekk hemmx xi riskju għall-wild imredda'. Elotuzumab ser jingħata flimkien ma' lenalidomide jew pomalidomide, u t-treddigħ għandu jitwaqqaf minħabba l-użu ta' lenalidomide jew pomalidomide.

Għal irġiel li jkunu qegħdin jieħdu Empliciti
Għandek tuża kondom waqt li tieħu Empliciti u għal 180 jum wara li twaqqaf il-kura sabiex tiżgura li s-sieħba tiegħek ma toħroġx tqila.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Empliciti mhuwiex mistenni li jkollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni (deni, tertir, pressjoni tad-demm għolja, ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"), issuqx, tużax rota jew tħaddimx magni sakemm ir-reazzjoni tieqaf.

Empliciti fih is-sodium
Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta baxxa mis-sodium (melħ baxx) qabel tingħata Empliciti. Din il-mediċina fiha 3.92 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 300 mg jew 5.23 mg sodium f'kull kunjett ta' 400 mg. Dan huwa ekwivalenti għal 0.2% jew 0.3%, rispettivament, tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li ghandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tuża Empliciti

Kemm jingħata Empliciti
L-ammont ta' Empliciti li ser tingħata jiġi kkalkolat abbażi tal-piż ta' ġismek.

Kif għandu jingħata Empliciti
Ser tirċievi Empliciti taħt is-superviżjoni ta' professjonist fil-kura tas-saħħa bl-esperjenza. Ser jingħata ġol-vina bħala drip (infużjoni) fuq medda ta' diversi sigħat.

Empliciti jittieħed f'ċikli ta' kura li huma 28 jum (4 ġimgħat) twal flimkien ma' mediċini oħra li jintużaw biex jikkuraw majeloma multipla.
Meta jingħata flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, Empliciti jingħata kif ġej:
- F'ċikli 1 u 2, darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15, u 22.
- Fiċ-ċikli 3 u lil hinn, darba kull ġimagħtejn fil-jiem 1 u 15.

Meta jingħata flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, Empliciti jingħata kif ġej:
- F'ċikli 1 u 2, darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15, u 22.
- Fċikli 3 u wara, darba kull 4 ġimgħat f'jum 1.

It-tabib tiegħek sejjer ikompli jikkurak b'Empliciti sakemm il-marda tiegħek tmur għall-aħjar jew tibqa' stabbli u l-effetti sekondarji jkunu tollerabbli.

Mediċini li jingħataw qabel kull infużjoni
Għandek tieħu dawn il-mediċini li ġejjin qabel kull infużjoni ta' Empliciti sabiex inaqqsu r-reazzjonijiet possibbli relatati mal-infużjoni:
- mediċina biex titnaqqas reazzjoni allerġika (anti-istamina)
- mediċina biex tnaqqas infjammazzjoni (dexamethasone)
- mediċina biex tnaqqas l-uġigħ u d-deni (paracetamol)

Jekk tinsa tieħu doża ta' Empliciti
Empliciti jintuża flimkien ma' mediċini oħra għal majeloma multipla. Jekk kwalunkwe mediċina fil-kura tiġi ttardjata, interrotta, jew imwaqqfa, it-tabib tiegħek jiddeċiedi kif għandha titkompla l-kura tiegħek.

Jekk tingħata wisq Empliciti
Peress li Empliciti ser jingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa, huwa improbabbli li ser tingħata wisq. Fil-każ improbabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser jissorveljak għal effetti sekondarji.

Jekk tieqaf tieħu Empliciti
It-twaqqif tal-kura tiegħek permezz ta' Empliciti jista' jwaqqaf l-effett tal-mediċina. Twaqqafx il-kura sakemm ma tkellimtx dwar dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti dawn miegħek u ser jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura tiegħek.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati fi provi kliniċi b'elotuzumab:

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni
Empliciti ġie assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet"). **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ma tħossokx tajjeb waqt l-infużjoni.** Hawn taħt hawn lista tas-sintomi tipiċi assoċjati mar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni:
- Deni
- Sirdat
- Pressjoni għolja tad-demm

Jista' jkun hemm sintomi oħra wkoll. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jnaqqas ir-rata tal-infużjoni jew li jwaqqaf l-infużjoni ta' Empliciti temporanjament biex jimmaniġġja dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji oħra

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- Deni
- Uġigħ fil-griżmejn
- Pnewmonja
- Tnaqqis fil-piż
- Għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm
- Sogħla
- Riħ komuni
- Uġigħ ta' ras
- Dijarea
- Tħossok għajjien/a jew dgħajjef/dgħajfa

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)
- Uġigħ fis-sider
- Emboli tad-demm fil-vini (trombożi)
- Raxx tal-ġilda bl-infafet u bl-uġigħ (ħruq ta' Sant'Antnin, zona)
- Għaraq bil-lejl
- Tibdil fil-burdata
- Sensittività mnaqqsa, speċjalment fil-ġilda
- Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva)
- Uġigħ fil-ħalq/żona tal-gerżuma/gerżuma xotta

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)
- Reazzjoni allerġika ta' periklu għall-ħajja f'daqqa waħda (reazzjoni anafilattika)

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Tikkurax is-sintomi tiegħek b'mediċini oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Empliciti

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi trasferita mill-kunjett għall-borża tal-infużjoni minnufih.

Wara d-dilwizzjoni, l-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni. Il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen fil-friġġ (2° C - 8 °C) sa 24 siegħa.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Empliciti

- Is-sustanza attiva hi elotuzumab.
  Kull kunjett ta' trab fih jew 300 mg jew 400 mg ta' elotuzumab.
  Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' elotuzumab.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra (eċċipjenti) huma sucrose, sodium citrate (ara sezzjoni 2 "Empliciti fih is-sodium"), citric acid monohydrate, u polysorbate 80 (E433).

Kif jidher Empliciti u l-kontenut tal-pakkett

Empliciti trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) huwa abjad għal abjad jagħti fl-isfar sħiħ jew kejk imfarrak ipprovdut f'kunjett tal-ħġieġ.

Empliciti huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

<u>Preparazzjoni u għoti ta' Empliciti</u>

Kif tikkalkola d-doża
Ikkalkula d-doża (mg) u ddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa għad-doża (10 mg/kg jew 20 mg/kg) abbażi tal-piż tal-ġisem (bw). Aktar minn kunjett wieħed ta' Empliciti jista' jkun meħtieġ biex tingħata d-doża totali lill-pazjent.

- Id-doża totali ta' elotuzumab f'mg hija daqs il-bw tal-pazjent f'kg immultiplikat bid-doża ta' elotuzumab (10 jew 20 mg/kg).

Rikostituzzjoni tal-kunjetti
B'mod asettiku irrikostitwixxi kull kunjett ta' Empliciti b'siringa ta' daqs xieraq u labra ta' 18 gauge jew iżgħar kif muri fit-Tabella 1. Tista' tiġi esperjenzata ftit pressjoni b'lura waqt l-għoti tal-ilma għall-injezzjonijiet, u dan jitqies bħala normali.

Tabella 1: Struzzjonijiet ta' rikostituzzjoni

Qawwa	**Ammont ta' ilma għall-injezzjonijiet, meħtieġ għar-rikostituzzjoni**	**Volum finali ta' Empliciti rikostitwit fil-kunjett**	**Konċentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni**
kunjett ta' 300 mg	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
kunjett ta' 400 mg	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

Żomm il-kunjett dritt u ħawwad is-soluzzjoni billi ddawwar il-kunjett biex tħoll il-kejk lijofilizzat. Imbagħad dawwar il-kunjett rasu 'l isfel ftit drabi biex tħoll kwalunkwe trab li jista' jkun preżenti f'wiċċ il-kunjett jew it-tapp. Tħallatx bis-saħħa, TĦAWWADX. It-trab lijofilizzat għandu jinħall f'inqas minn 10 minuti.

Wara li s-solidi li baqa' jinħallu kompletament, ħalli s-soluzzjoni rikostitwita wieqfa għal 5 sa 10 minuti. Is-soluzzjoni rikostitwita hija bla kulur għal kemxejn safranija u ċara sa opalixxenti ħafna. Empliciti għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal xi frak jew telf tal-kulur qabel l-għoti. Armi s-soluzzjoni jekk ikun hemm xi frak jew tibdil fil-kulur.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni
Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew injezzjoni ta' 5% glucose sabiex tinkiseb medda tal-konċentrazzjoni tal-infużjoni finali bejn 1 mg/mL u 6 mg/mL. Il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% glucose injezzjoni għandu jiġi aġġustat sabiex ma jaqbiżx 5 mL/kg tal-bw bi kwalunkwe doża mogħtija ta' Empliciti.

Ikkalkula l-volum (mL) ta' dilwent (jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% glucose injezzjoni) meħtieġ biex issir is-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjent.

Iġbed il-volum neċessarju għad-doża kkalkolata minn kull kunjett, sa massimu ta' 16 mL minn kunjett ta' 400 mg u 12 mL minn kunjett ta' 300 mg. Kull kunjett fih ftit mili żżejjed biex jiżgura volum biżżejjed li jista' jinġibed.

Ittrasferixxi l-volumi miġbuda tal-kunjetti kollha meħtieġa skont id-doża kkalkulata għal dan il-pazjent f'borża tal-infużjoni waħda magħmula minn polyvinyl chloride jew polyolefin li fiha l-volum ikkalkulat tad-dilwent. Ħallat l-infużjoni bil-mod billi tħallatha b'idejk. Tħawwadhiex.

Empliciti huwa għal użu ta' darba biss. Armi kwalunkwe porzjon li jifdal li ma jkunx intuża fil-kunjett.

Kif għandha tingħata
L-infużjoni kollha ta' Empliciti għandha tingħata b'sett tal-infużjoni u filtru sterili, mhux piroġeniku, li ftit jorbot proteini (b'daqs tal-pori ta' 0.2-1.2 µm) permezz ta' pompa tal-infużjoni awtomatika.

L-infużjoni ta' Empliciti hija kompatibbli ma':
- kontenituri tal-PVC u polyolefin;
- settijiet tal-infużjoni tal-PVC;
- filtri fil-pajp tal-polyethersulfone u tan-najlon b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 10 mg/kg bw
Empliciti f'doża ta' 10 mg/kg bw għandu jinbeda b'rata ta' infużjoni ta' 0.5 mL/min. Jekk ittollerata sew, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'mod gradwali kif deskritt fit-Tabella 2. Ir-rata tal-infużjoni massima ma għandhiex taqbeż il-5 mL/min.

Tabella 2: Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 10 mg/kg bw

Ċiklu 1, Doża 1		**Ċiklu 1, Doża 2**		**Ċiklu 1, Doża 3 u 4 u kull Ċiklu sussegwenti**
Intervall tal-ħin	**Rata**	**Intervall tal-ħin**	**Rata**	**Rata**
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*	-	-	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infużjoni titlesta.

Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 20 mg/kg bw
Empliciti f'doża ta' 20 mg/kg bw għandu jinbeda b'rata ta' infużjoni ta' 3 mL/min. Jekk jiġi ttollerat tajjeb, ir-rata ta' infużjoni tista' tiżdied fi stadji kif deskritt f'Tabella 3. Ir-rata ta' infużjoni massima m'għandhiex taqbeż 5 mL/min.
Pazjenti li telgħu għal 5 mL/min b'doża ta' 10 mg/kg bw għandhom inaqqsu r-rata għal 3 mL/min fl-ewwel infużjoni b'20 mg/kg bw.

Tabella 3: Rata ta' infużjoni ta' Empliciti 20 mg/kg bw

Doża 1		**Doża 2 u d-dożi sussegwenti kollha**
Intervall tal-ħin	**Rata**	**Rata**
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Kompli b'din ir-rata sakemm l-infużjoni titlesta.

L-infużjoni ta' Empliciti għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C imħarsa mid-dawl. Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita jew dilwita fil-friża. Is-soluzzjoni għall-infużjoni tista' tinħażen għal massimu ta' 8 sigħat mit-total ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C − 25°C u f'dawl tal-kamra. Dan il-perjodu ta' 8 sigħat għandu jinkludi l-perjodu għall-għoti tal-prodott.

Rimi
Taħżinx xi porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għal infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.