

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.  
Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Każda fiolka z proszkiem zawiera 300 mg elotuzumabu\*.

Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Każda fiolka z proszkiem zawiera 400 mg elotuzumabu.

Po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg elotuzumabu.

\* Elotuzumab jest wytwarzany przez komórki linii NS0 z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek występuje jako biała lub biaława bryłka, rozdrobniona bądź w całości.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie elotuzumabem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Premedykacja w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu (ang. infusion related reaction, IRR)

U pacjentów należy zastosować następującą premedykację na 45–90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti (patrz punkt 4.4):

- Deksametazon 8 mg dożylnie
- Antagonista receptora H1: difenhydramina (25–50 mg doustnie lub dożylnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H1.
- Antagonista receptora H2: ranitydyna (50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2.
- Paracetamol (650–1 000 mg doustnie).

### Postępowanie w przypadku IRR

W przypadku wystąpienia IRR stopnia  $\geq 2$ . podczas podawania produktu Empliciti wlew należy przerwać. Po zmniejszeniu nasilenia reakcji do stopnia  $\leq 1$ . wlew produktu Empliciti należy wznowić z prędkością 0,5 ml/min i można go stopniowo zwiększać w tempie 0,5 ml/min co 30 minut, monitorując jego tolerancję do prędkości wlewu, przy jakiej wystąpiła IRR. Jeśli nie nastąpi nawrót IRR, można kontynuować zwiększanie prędkości wlewu (patrz Tabele 3. i 4.).

U pacjentów, u których wystąpiła IRR, należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti. W przypadku ponownego wystąpienia IRR, wlew produktu Empliciti należy przerwać i nie wznowiać już tego dnia (patrz punkt 4.4). Bardzo ciężkie IRR (stopnia  $\geq 3$ .) mogą wymagać całkowitego zakończenia terapii produktem Empliciti i zastosowania leczenia doraźnego.

### Dawkowanie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni, schemat dawkowania przedstawiono w Tabeli 1. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów toksyczności.

Zalecana dawka produktu Empliciti wynosi 10 mg/kg masy ciała (mc.), podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle leczenia, a następnie co 2 tygodnie w 1. i 15. dniu.

Zalecana dawka lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti, gdy podawane są w tym samym dniu.

Deksametazon należy podawać według następującego schematu:

- W dni, w które produkt Empliciti jest podawany, deksametazon należy podawać w dawce 28 mg doustnie, raz na dobę, od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti w 1., 8., 15. i 22. dniu powtarzanych 28-dniowych cykli.
- W dni, w które produkt Empliciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie.

**Tabela 1.: Zalecany schemat dawkowania produktu Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem**

Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne			
	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
<b>Dzień cyklu</b>	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
<b>Premedykacja</b>	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
<b>Empliciti (mg/kg mc.) podanie dożylnie</b>	10	10	10	10	10		10	
<b>Lenalidomid (25 mg) podanie doustne</b>	1.–21. dzień				1.–21. dzień			
<b>Deksametazon (mg) podanie doustne</b>	28	28	28	28	28	40	28	40
<b>Dzień cyklu</b>	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

Dodatkowe informacje dotyczące lenalidomidu i deksametazonu można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni, schemat dawkowania przedstawiono w Tabeli 2.

Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów toksyczności.

Zalecana dawka produktu Empliciti wynosi 10 mg/kg mc., podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia.

Zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti, gdy podawane są w tym samym dniu.

*Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku  $\leq 75$  lat i w wieku  $> 75$  lat*

- W dniach, w których podawany jest produkt Empliciti, pacjentom w wieku  $\leq 75$  lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti, a w przypadku pacjentów w wieku  $> 75$  lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti.
- W dni, w które produkt Empliciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku  $\leq 75$  lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku  $> 75$  lat.

**Tabela 2.: Zalecany schemat dawkowania produktu Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem**

Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne				
	Dzień cyklu	1.	8	15	22	1	8	15	22
Premedykacja	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg mc.) podanie dożylnie	10	10	10	10	20				
Pomalidomid (4 mg) podanie doustne	1.–21. dzień				1.–21. dzień				
Deksametazon (mg) podanie dożylnie	8	8	8	8	8				
Deksametazon (mg) podanie doustne $\leq 75$ roku życia	28	28	28	28	28	40	40	40	
Deksametazon (mg) podanie doustne $> 75$ roku życia	8	8	8	8	8	20	20	20	
Dzień cyklu	1.	8.	15.	22	1	8	15	22	

Dodatkowe informacje dotyczące pomalidomidu i deksametazonu można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Instrukcje dotyczące prędkości podawania wlewu zamieszczono poniżej w punkcie Sposób podawania.

Opóźnienie podania dawki, przerwanie lub całkowite zakończenie leczenia

W przypadku opóźnienia, przerwania lub całkowitego zakończenia podawania jednego leku ze schematu, leczenie pozostałymi produktami leczniczymi można kontynuować zgodnie ze schematem. Natomiast w przypadku opóźnienia lub odstawienia doustnego lub dożylnego deksametazonu, decyzja o dalszym podawaniu produktu Empliciti powinna być oparta na ocenie klinicznej (np. ryzyka reakcji nadwrażliwości) (patrz punkt 4.4).

## Szczególne populacje

### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Empliciti u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Empliciti u pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat są bardzo ograniczone. Podczas stosowania z pomalidomidem dawkę deksametazonu należy dostosować do wieku pacjenta. Patrz powyżej, Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku  $\leq 75$  lat i w wieku  $> 75$  lat.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu Empliciti u pacjentów z łagodnymi [klirens kreatyniny (CrCl) = 60–89 ml/min], umiarkowanymi (CrCl = 30–59 ml/min) lub ciężkimi (CrCl < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek bądź schyłkową, wymagającą dializy, niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Empliciti u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej (TB)  $\leq$  od górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)  $>$  GGN, bądź stężenie TB  $< 1$  do  $1,5 \times$  GGN i dowolna aktywność AspAT). Nie badano produktu Empliciti u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie TB  $> 1,5$  do  $3 \times$  GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie TB  $> 3 \times$  GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie ma uzasadnienia stosowania produktu Empliciti u dzieci i młodzieży we wskazaniu szpiczak mnogi.

## Sposób podawania

Produkt Empliciti przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.

### *Prędkość wlewu leku Empliciti 10 mg/kg mc.*

Podawanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy rozpocząć z prędkością wlewu 0,5 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w Tabeli 3. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min.

**Tabela 3.: Prędkość wlewu leku Empliciti 10 mg/kg mc.**

Cykl 1., Dawka 1.		Cykl 1., Dawka 2.		Cykl 1., Dawka 3. i 4. i wszystkie kolejne cykle
Odstęp czasowy	Prędkość	Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość
0–30 min	0,5 ml/min	0–30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30–60 min	1 ml/min	$\geq 30$ min	4 ml/min*	
$\geq 60$ min	2 ml/min*	-	-	

\* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.

### *Prędkość wlewu leku Empliciti 20 mg/kg mc.*

Podawanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy rozpocząć z prędkością wlewu 3 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w Tabeli 4. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min. U pacjentów, którzy osiągną szybkość 5 ml/min dla dawki 10 mg/kg mc. należy zmniejszyć szybkość wlewu do 3 ml/min podczas pierwszego wlewu dawki 20 mg/kg mc.

**Tabela 4.: Prędkość wlewu leku Empliciti 20 mg/kg mc.**

1. dawka		2. dawka i kolejne
Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość
0–30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

\* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu Empliciti przed podaniem, patrz punkt 6.6.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych lenalidomidu, pomalidomidu i deksametazonu stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### IRR

U pacjentów otrzymujących elotuzumab zgłaszano IRR (patrz punkt 4.8).

Przed podaniem wlewu produktu Empliciti należy zastosować premedykację złożoną z deksametazonu, antagonisty receptora H1, antagonisty receptora H2 i paracetamolu (patrz punkt 4.2 Premedykacja). Częstość występowania IRR była znacznie większa u pacjentów, u których nie stosowano premedykacji.

Jeśli nasilenie któregośkolwiek z objawów IRR osiągnie stopień  $\geq 2$ ., należy przerwać podawanie wlewu produktu Empliciti i zastosować odpowiednie farmakologiczne leczenie objawowe. Należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti. Po ustąpieniu reakcji (objawy stopnia  $\leq 1$ .) można wznowić podawanie wlewu produktu Empliciti z początkową prędkością 0,5 ml/min. Jeżeli nie nastąpi nawrót objawów, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać co 30 minut do maksymalnej prędkości 5 ml/min (patrz punkt 4.2 Sposób podawania).

Bardzo ciężkie IRR mogą powodować konieczność całkowitego zakończenia terapii produktem Empliciti i zastosowania leczenia doraźnego. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi IRR mogą przyjmować produkt Empliciti we wlewie ze zmniejszoną prędkością i pod starannym nadzorem (patrz punkt 4.2 Sposób podawania).

##### Warunki stosowania produktów leczniczych stosowanych z produktem Empliciti

Empliciti jest stosowany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi; z tego względu warunki stosowania tych produktów leczniczych obowiązują również w odniesieniu do terapii skojarzonej. Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych wszystkich produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti.

##### Zakażenia

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim częstość występowania wszystkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa w przypadku pacjentów leczonych

produktem Empliciti (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować, a zakażenia leczyć zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

#### Wtórne złośliwe nowotwory pierwotne (ang. second primary malignancies, SPM)

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w którym porównywano leczenie produktem Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem z terapią lenalidomidem i deksametazonem (badanie CA204004), częstość występowania SPM, a w szczególności guzów litych i nieczerniakowego raka skóry, była większa w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti (patrz punkt 4.8). Wiadomo, że przypadki SPM są związane z ekspozycją na lenalidomid, która była przedłużona w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pacjentami stosującymi lenalidomid i deksametazon. Odsetek hematologicznych nowotworów złośliwych był taki sam w obu leczonych grupach. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia rozwoju SPM.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 3,92 mg sodu w fiołce 300 mg lub 5,23 mg w fiołce 400 mg, co odpowiada 0,2% lub 0,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych. Uważa się, że produkt leczniczy Empliciti, jako humanizowane przeciwciało monoklonalne nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 (CYP) ani przez inne enzymy metabolizujące leki, dlatego nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę produktu Empliciti.

Produkt Empliciti może być wykrywany w oznaczeniach białek surowicy metodą elektroforezy (ang. serum protein electrophoresis, SPEP) i immunofiksacji u pacjentów ze szpiczakiem i może utrudniać prawidłową klasyfikację odpowiedzi na leczenie. Obecność elotuzumabu w surowicy pacjenta może przyczynić się do pojawienia się małego pików we wczesnej frakcji gamma w badaniu SPEP, który jest IgGk w immunofiksacji surowicy. To zafałszowanie wyników badań może mieć wpływ na możliwość ustalenia całkowitej remisji i możliwego nawrotu po wystąpieniu całkowitej remisji u pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa.

W przypadku wykrycia dodatkowych pików w immunofiksacji surowicy, należy wykluczyć możliwość gammopatii białkowej.

Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych lenalidomidu, pomalidomidu i deksametazonu stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie należy stosować produktu Empliciti u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia elotuzumabem. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 120 dni po jego zakończeniu.

Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 180 dni po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym a nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji.

#### Ciąża

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem elotuzumabu u kobiet w ciąży. Elotuzumab będzie podawany w połączeniu z lenalidomidem, który jest przeciwwskazany w ciąży. Nie są dostępne dane z badań na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję z powodu braku odpowiedniego modelu zwierzęcego. Nie należy stosować produktu Empliciti w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia elotuzumabem.

Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych wszystkich produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti. W przypadku stosowania produktu Empliciti w połączeniu z lenalidomidem lub pomalidomidem istnieje ryzyko uszkodzenia płodu, w tym ciężkich, zagrażających życiu wad wrodzonych związanych ze stosowaniem tych leków. Konieczne jest przestrzeganie wymagań dotyczących zapobiegania ciąży, w tym wykonywania testów ciążowych i stosowania antykoncepcji. Lenalidomid i pomalidomid są obecne we krwi i nasieniu pacjentów przyjmujących ten lek. W Charakterystyce Produktu Leczniczego można znaleźć wymagania dotyczące antykoncepcji, zdefiniowane z powodu obecności i przekazywania leku z nasieniem, a także dodatkowe informacje. Pacjenci przyjmujący produkt Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem lub pomalidomidem powinni przestrzegać zasad programu zapobiegania ciąży obowiązującego odpowiednio w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem.

#### Karmienie piersią

Nie przewiduje się, aby elotuzumab przenikał do mleka ludzkiego. Elotuzumab będzie podawany w połączeniu z lenalidomidem lub pomalidomidem i dlatego ze względu na stosowanie lenalidomidu lub pomalidomidu należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Nie prowadzono badań oceniających wpływ elotuzumabu na płodność. Dlatego nie jest znany wpływ elotuzumabu na płodność mężczyzn i kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych nie przewiduje się, aby produkt Empliciti miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, u których występują IRR, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani obsługiwali maszyn do momentu ustąpienia objawów.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa elotuzumabu zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych od łącznie 682 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych elotuzumabem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (451 pacjentów), bortezomibem i deksametazonem (103 pacjentów) lub pomalidomidem i deksametazonem (128 pacjentów), uczestniczących w 8 badaniach klinicznych. Większość działań niepożądanych wykazywała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Najcięższym działaniem niepożądanym, które może wystąpić podczas leczenia elotuzumabem, jest zapalenie płuc.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi u > 10% pacjentów) podczas leczenia elotuzumabem były IRR, biegunka, półpasiec, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, limfopenia i zmniejszenie masy ciała.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 5. przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 682 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, których leczono elotuzumabem w 8 badaniach klinicznych.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.



**Tabela 5.: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem Empliciti**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Całkowita częstość	Częstość występowania w stopniu 3./4.
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie płuc <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
	Półpasiec <sup>b</sup>	Często	Niezbyt często
	Zapalenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Limfopenia <sup>c</sup>	Bardzo często	Często
	Leukopenia	Często	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadwrażliwość	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Zmiany nastroju	Często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
	Niedoczulica	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zakrzepica żył głębokich	Często	Często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel <sup>d</sup>	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból w jamie ustno-gardłowej	Często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka	Bardzo często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Nocne poty	Często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej	Często	Często
	Zmęczenie	Bardzo często	Często
	Gorączka	Bardzo często	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Reakcja na wlew	Często	Niezbyt często

<sup>a</sup> Termin „zapalenie płuc” obejmuje następujące schorzenia: zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc i pneumokokowe zapalenie płuc.

<sup>b</sup> Termin „półpasiec” obejmuje następujące schorzenia: półpasiec, opryszczka jamy ustnej i zakażenie wirusem półpaśca.

<sup>c</sup> Termin „limfopenia” obejmuje następujące schorzenia: limfopenia i spadek liczby limfocytów.

<sup>d</sup> Termin „kaszel” obejmuje następujące schorzenia: kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi.

W Tabeli 6. przedstawiono zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych (wszystkie stopnie i stopnia 3./4.) w Badaniu CA204004, badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim porównującym leczenie produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (N = 318) do leczenia lenalidomidem i deksametazonem (N = 317).

**Tabela 6.: Zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Empliciti w porównaniu z pacjentami leczonymi lenalidomidem i deksametazonem [obejmuje wielokrotne wystąpienia powikłań u wszystkich leczonych pacjentów] w badaniu CA204004**

Działanie niepożądane	Empliciti + Lenalidomid i Deksametazon N = 318				Lenalidomid i Deksametazon N = 317			
	Wszystkie stopnie		Stopień 3/4		Wszystkie stopnie		Stopień 3/4	
	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)
Biegunka	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Gorączka	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Zmęczenie	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Kaszel <sup>a</sup>	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Limfopenia <sup>b</sup>	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Ból głowy	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Zapalenie płuc <sup>c</sup>	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopenia	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Półpasiec <sup>d</sup>	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Ból w jamie ustno-gardłowej	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Zmniejszenie masy ciała	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nocne poty	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Ból w klatce piersiowej	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Zakrzepica żył głębokich	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Niedoczulica	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Zmiany nastroju	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Nadwrażliwość	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

<sup>a</sup> Termin „kaszel” obejmuje następujące schorzenia: kaszel, kaszel z odrzutszaniem i zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi.

<sup>b</sup> Termin „limfopenia” obejmuje następujące schorzenia: limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów.

<sup>c</sup> Termin „zapalenie płuc” obejmuje następujące schorzenia: zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc i pneumokokowe zapalenie płuc.

<sup>d</sup> Termin „półpasiec” obejmuje następujące schorzenia: półpasiec, opryszczka jamy ustnej i zakażenie wirusem półpaśca.

W Tabeli 7. przedstawiono zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych (wszystkie stopnie i stopnia 3./4.) w badaniu CA204125, badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze

szpiczakiem mnogim porównującym leczenie produktem Empliciti w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (N = 60) do leczenia pomalidomidem i deksametazonem (N = 55).

**Tabela 7.: Zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Empliciti w porównaniu z pacjentami leczonymi pomalidomidem i deksametazonem [obejmuje wielokrotne wystąpienia powikłań u wszystkich leczonych pacjentów] w badaniu CA204125**

Działanie niepożądane	Empliciti + Lenalidomid i Deksametazon N = 60				Lenalidomid i Deksametazon N = 55			
	Wszystkie stopnie		Stopień 3/4		Wszystkie stopnie		Stopień 3/4	
	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/100 pacjentolat)
Kaszela <sup>a</sup>	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Limfopenia <sup>b</sup>	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Zapalenie płuc <sup>c</sup>	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Półpasiec <sup>d</sup>	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reakcja na wlew	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Ból w klatce piersiowej	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nocne poty	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Niedoczulica	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Zmiany nastroju	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

<sup>a</sup> Termin „kaszel” obejmuje następujące schorzenia: kaszel, kaszel z odrzucaniem i zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi.

<sup>b</sup> Termin „limfopenia” obejmuje następujące schorzenia: limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów.

<sup>c</sup> Termin „zapalenie płuc” obejmuje następujące schorzenia: zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc i pneumokokowe zapalenie płuc.

<sup>d</sup> Termin „półpasiec” obejmuje następujące schorzenia: półpasiec, opryszczka jamy ustnej i zakażenie wirusem półpaśca.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *IRR*

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim IRR zgłaszano u około 10% pacjentów poddanych premedykacji, leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (N = 318) oraz u 3% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu pomalidomidem i deksametazonem (N = 60) (patrz punkt 4.4). IRR o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały z częstością > 50% u pacjentów, u których nie stosowano premedykacji. Wszystkie zgłaszane IRR były stopnia ≤ 3. IRR stopnia 3. wystąpiły u 1% pacjentów. W badaniu CA204004 najczęstsze objawy IRR obejmowały gorączkę, dreszcze i nadciśnienie tętnicze. U pięciu procent (5%) pacjentów konieczne było przerwanie podawania produktu Empliciti na średnio 25 minut z powodu wystąpienia IRR, a u 1% pacjentów odstawiono całkowicie leczenie z powodu

tych reakcji. Wśród pacjentów, u których wystąpiła IRR, u 70% pacjentów (23/33) reakcja ta wystąpiła podczas podawania pierwszej dawki. W badaniu CA204125 wszystkie zgłoszone IRR wystąpiły w czasie pierwszego cyklu leczenia i były  $\leq$  stopnia 2.

#### *Zakażenia*

Częstość występowania zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa w przypadku leczenia produktem Empliciti w porównaniu z grupą kontrolną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim (badanie CA204004) zakażenia zgłaszano odpowiednio u 81,4% pacjentów w grupie leczonej produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (N = 318) i u 74,4% pacjentów w grupie leczonej lenalidomidem i deksametazonem (N = 317). Zakażenia stopnia 3. do 4. obserwowano odpowiednio u 28% i 24,3% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, oraz leczonych lenalidomidem i deksametazonem. Zakażenia zakończone zgonem występowały rzadko i zgłaszano je u 2,5% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz u 2,2% pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem. Częstość występowania zapalenia płuc była większa w grupie leczonej produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z grupą leczoną lenalidomidem i deksametazonem, i wynosiła odpowiednio 15,1% vs 11,7%, przy czym odsetek przypadków zakończonych zgonem wynosił 0,6% vs 0%.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim (CA204125) zakażenia zgłaszano odpowiednio u 65% pacjentów w grupie leczonej produktem Empliciti w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (N = 60) i u 65,5% pacjentów w grupie leczonej pomalidomidem i deksametazonem (N = 55). Zakażenia stopnia 3. do 4. obserwowano odpowiednio u 13,3% i 21,8% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem, oraz leczonych pomalidomidem i deksametazonem. Zakażenia zakończone zgonem (tj. zakażenia stopnia 5.) występowały rzadko i zgłaszano je u 5% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem oraz u 3,6% pacjentów leczonych pomalidomidem i deksametazonem.

#### *SPM*

Częstość występowania SPM była większa w przypadku leczenia produktem Empliciti w porównaniu z grupą kontrolną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim (badanie CA204004) przypadki inwazyjnych SPM obserwowano u 6,9% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (N = 318) oraz u 4,1% pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem (N = 317). Wiadomo, że przypadki SPM są związane z ekspozycją na lenalidomid, która była przedłużona w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pacjentami leczonymi lenalidomidem i deksametazonem. Odsetek hematologicznych nowotworów złośliwych był taki sam w obu leczonych grupach (1,6%). Guzy lite zgłaszano odpowiednio u 2,5% i 1,9% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, oraz leczonych lenalidomidem i deksametazonem. Nieczerniakowego raka skóry zgłaszano odpowiednio u 3,1% i 1,6% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, oraz leczonych lenalidomidem i deksametazonem.

Nie stwierdzono przypadków drugiego, pierwotnego nowotworu (ang. Second Primary Malignancy - SPM) u pacjentów w grupie badanej leczonej produktem Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (N = 60), natomiast stwierdzono 1 (1,8%) przypadek w grupie leczonej pomalidomidem i deksametazonem (N = 55) w badaniu CA204125.

#### *Zakrzepica żył głębokich*

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim (badanie CA204004), zakrzepicę żył głębokich odnotowano u 7,2% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (N = 318) oraz u 3,8% pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem (N = 317). Wśród pacjentów leczonych aspiryną, zakrzepicę żył głębokich odnotowano u 4,1% pacjentów leczonych produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (E-Ld) oraz u 1,4% pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem (Ld). U

pacjentów przyjmujących profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową częstość zakrzepicy żył głębokich obserwowana między leczonymi grupami była podobna (2,2% w obu grupach leczonych), a u pacjentów przyjmujących antagonistów witaminy K częstość wynosiła 0% u pacjentów leczonych schematem E-Ld oraz 6,7% u pacjentów leczonych schematem Ld.

#### *Immunogenność*

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej na produkt Empliciti.

W grupie 390 pacjentów uczestniczących w czterech badaniach klinicznych, których leczono produktem Empliciti i u których oceniono obecność przeciwciał przeciwko produktowi, u 72 pacjentów (18,5%) uzyskano dodatni wynik oznaczenia tych przeciwciał pojawiających się w trakcie leczenia w badaniu metodą elektrochemiluminescencyjną (ang. electrochemiluminescent ECL). Przeciwciała neutralizujące wykryto u 19 na 299 pacjentów uczestniczących w badaniu CA204004. U większości pacjentów reakcje immunologiczne wystąpiły na wczesnym etapie leczenia, miały charakterystykę przemijającą i ustąpiły w ciągu 2 do 4 miesięcy. Nie znaleziono wyraźnych dowodów na potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego między zmienionymi profilami farmakokinetyki, skuteczności lub toksyczności a rozwojem przeciwciał przeciwko produktowi na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej i zależności między ekspozycją a odpowiedzią na lek.

W grupie 53 pacjentów uczestniczących w badaniu CA204125, których leczono produktem Empliciti i u których oceniono obecność przeciwciał przeciwko produktowi, u 19 pacjentów (36%) uzyskano dodatni wynik oznaczenia tych przeciwciał wykrywanych w trakcie leczenia w badaniu metodą ECL, przy czym u 1 pacjenta dodatni wynik utrzymywał się. U tych 19 pacjentów przeciwciała przeciw lekowi pojawiły się w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem Empliciti. Przeciwciała skierowane przeciw lekowi zanikły po upływie 2 do 3 miesięcy u 18 (95%) spośród 19 pacjentów. Obecność przeciwciał neutralizujących stwierdzono u 2 spośród 53 pacjentów.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

U jednego pacjenta zgłoszono przedawkowanie elotuzumabu w dawce 23,3 mg/kg mc. stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. U pacjenta tego nie wystąpiły objawy, nie wymagał on żadnego leczenia z powodu przedawkowania i mógł kontynuować terapię elotuzumabem.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami. Kod ATC: L01FX08.

#### Mechanizm działania

Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko należące do rodziny cząsteczek

sygnalizujących aktywację limfocytów 7 (SLAMF7). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka mnogiego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana również w komórkach NK (ang. natural killer, NK), prawidłowych komórkach plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach mięszowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych.

Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach *in vitro*. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis - ADCP), w której uczestniczą makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CA204004).*

Badanie CA204004 jest randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Empliciti stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (E-Ld) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną do trzech terapii. U wszystkich pacjentów udokumentowano progresję choroby po zastosowaniu ostatniej terapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą oporną na leczenie lenalidomidem, a 6% pacjentów leczonych było wcześniej lenalidomidem. Pacjenci musieli zakończyć okres rekonwalescencji po przeszczepie trwający minimalnie 12 tygodni w przypadku autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) i 16 tygodni w przypadku alogenicznego SCT. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z amyloidozą w obrębie serca lub z białaczką plazmocytową.

Kwalifikujących się do oceny pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub terapii lenalidomidem i deksametazonem (Ld). Leczenie podawano w 4-tygodniowych cyklach do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano dożylnie co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie co 2 tygodnie. Przed podaniem wlewu produktu Empliciti podawano deksametazon w dawce podzielonej: 28 mg doustnie i 8 mg dożylnie. W grupie kontrolnej i w tygodniach, w które nie stosowano produktu Empliciti, podawano deksametazon w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 40 mg raz w tygodniu. Lenalidomid w dawce 25 mg podawano doustnie raz na dobę przez pierwsze 3 tygodnie każdego cyklu. Ocenę odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzano co 4 tygodnie.

Łącznie zrandomizowano do leczenia 646 pacjentów: 321 pacjentów do stosowania produktu Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz 325 pacjentów do stosowania lenalidomidu i deksametazonu.

Grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone pod względem demograficznym oraz charakterystyki wyjściowej. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres od 37 do 91); 57% pacjentów było w wieku powyżej 65. roku życia, 60% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% badanej populacji było rasy białej, 10% azjatyckiej, a 4% czarnej. Według Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ang. International Staging System, ISS) szpiczak w stadium I występował u 43% pacjentów, w stadium II u 32% pacjentów i w stadium III u 21% pacjentów. Kategorie wysokiego ryzyka cytogenetycznego: del17p i t(4;14) stwierdzono odpowiednio u 32% i 9% pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2. U trzydziestu pięciu procent (35%) pacjentów stwierdzono oporność na leczenie (progresja w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu), a u 65% nastąpił nawrót choroby (progresja po 60 dniach od ostatnio stosowanego leczenia). Wcześniejsze

terapię obejmowały: przeszczepienie komórek macierzystych (55%), leczenie bortezomibem (70%), melfalanem (65%), talidomidem (48%) i lenalidomidem (6%).

Pierwszorzędowe punkty końcowe tego badania: czas przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS), oceniane na podstawie ryzyka względnego, oraz całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) określono na podstawie ocen przeprowadzonych przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych Niezależną Komisję Rewizyjną (ang. Independent Review Committee - IRC). W Tabeli 8. i na Rycinie 1. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności. Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 19 w grupie stosującej produkt Empliciti i 14 w grupie stosującej leczenie porównawcze.

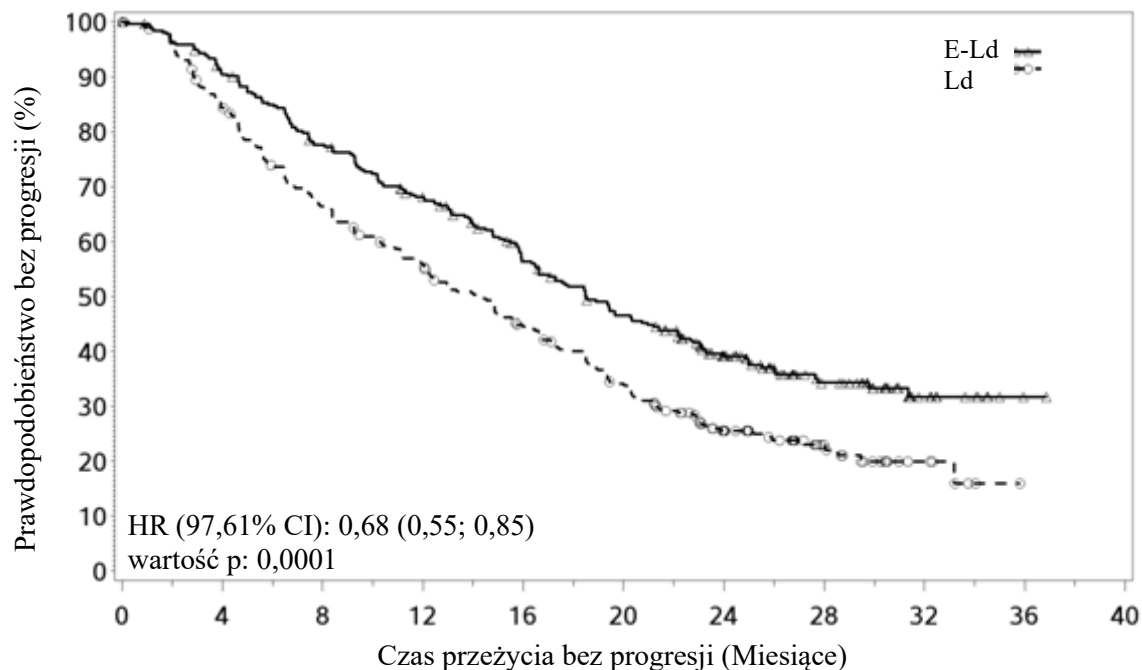
Przeżycie całkowite (ang. overall survival - OS) było drugorzędowym punktem końcowym w uprzednio zaplanowanej analizie końcowej wartości OS, po wystąpieniu co najmniej 427 zgonów.

**Tabela 8.: Wyniki skuteczności w badaniu CA204004**

	<b>E-Ld</b> <b>N = 321</b>	<b>Ld</b> <b>N = 325</b>
<b>PFS (ITT)</b>		
Współczynnik ryzyka [97,61% CI]		0,68 [0,55; 0,85]
wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank <sup>a</sup>		0,0001
1-letni współczynnik PFS (%) [95% CI]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
2-letni współczynnik PFS (%) [95% CI]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
3-letni współczynnik PFS <sup>b</sup> (%) [95% CI]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Mediana PFS w miesiącach [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
<b>Odpowiedź</b>		
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <sup>c</sup> n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
wartość p <sup>d</sup>		0,0002
Odpowiedź całkowita (CR + sCR) <sup>e</sup> n (%)	14 (4,4) <sup>f</sup>	24 (7,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Odpowiedź częściowa (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Odpowiedź łączna (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
<b>Całkowite przeżycie<sup>g</sup></b>		
Współczynnik ryzyka [95,4% CI]		0,82 [0,68; 1,00]
wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank		0,0408 <sup>h</sup>
Mediana OS in miesiącach [95% CI]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]
<sup>a</sup>	wartość p oparta na teście logarytmicznych rang, stratyfikowanym według stężenia mikroglobulin B2 (<3,5 mg/l w porównaniu z ≥ 3,5 mg/l), liczby wcześniej stosowanych linii terapii (1 w porównaniu z 2 lub 3) oraz wcześniejszego zastosowania terapii immunomodulacyjnej (brak porównania z wcześniejszym leczeniem talidomidem w monoterapii z innymi schematami leczenia).	
<sup>b</sup>	uprzednio zdefiniowana analiza wskaźnika 3-letniego PFS została wykonana na podstawie minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 33 miesiące.	
<sup>c</sup>	kryteria Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT).	
<sup>d</sup>	wartość p obliczona w oparciu o test chi-kwadrat Cochran-Mantela-Haenszela, stratyfikowany według stężenia mikroglobulin B2 (< 3,5 mg/l w porównaniu z ≥ 3,5 mg/l), liczby wcześniej stosowanych linii terapii (1 w porównaniu z 2 lub 3) oraz wcześniejszego zastosowania terapii immunomodulacyjnej (brak porównania z wcześniejszym leczeniem talidomidem w monoterapii z innymi schematami leczenia).	
<sup>e</sup>	odpowiedź całkowita (CR) + rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR).	

- <sup>f</sup> wskaźniki remisji całkowitej w grupie leczonej produktem Empliciti mogą być niedoszacowane z powodu zafałszowania wyników testu immunofiksacji i elektroforezy białek surowicy przez elotuzumab będący przeciwciałem monoklonalnym.
- <sup>g</sup> uprzednio zdefiniowana analiza końcowa wartości OS została przeprowadzona po wystąpieniu co najmniej 427 zgonów z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 70,6 miesiąca.
- <sup>h</sup> analiza końcowa wartości OS osiągnęła określoną w protokole granicę istotności statystycznej ( $p \leq 0,046$ ).
- CI: przedział ufności

**Rycina 1.: Czas przeżycia bez progresji w badaniu CA204004**



Liczba pacjentów z ryzykiem

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

Obserwowane poprawy w zakresie PFS były podobne we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku (< 65 lat w porównaniu z  $\geq 65$  lat), statusu ryzyka, występowania lub braku kategorii cytogenetycznych del17p lub t(4;14), stadium szpiczaka w klasyfikacji ISS, liczby wcześniejszych terapii, wcześniejszej ekspozycji na leczenie immunomodulacyjne, wcześniejszej ekspozycji na bortezomib, nawrotowej lub opornej postaci choroby bądź czynności nerek, przedstawiono w Tabeli 9.



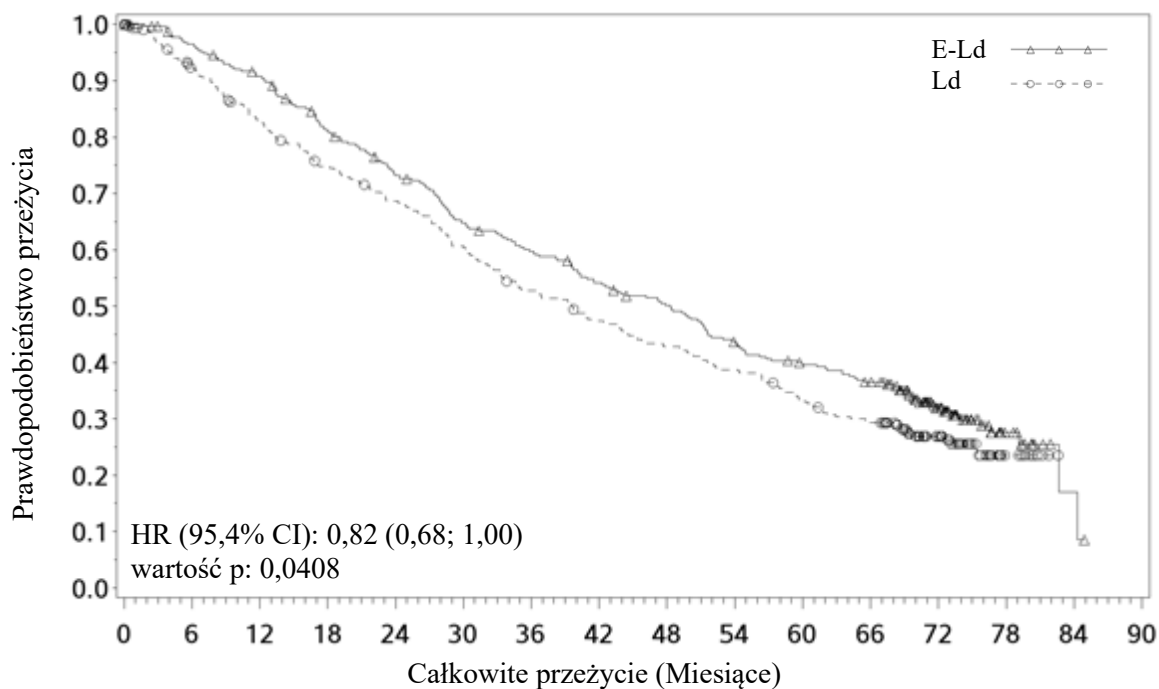
**Tabela 9.: Wyniki skuteczności dla podgrup w badaniu CA204004**

Opis pod grupy	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Mediana PFS (miesiące) [95% CI]	Mediana PFS (miesiące) [95% CI]	
<b>Wiek</b>			
< 65 lat	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 lat	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
<b>Czynniki ryzyka</b>			
Wysokie ryzyko	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Standardowe ryzyko	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
<b>Kategoria cytogenetyczna</b>			
Występowanie del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Brak del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Występowanie t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Brak t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
<b>Stopień ISS</b>			
I	22,2 [17,8; 31,3]	16,4 [14,5; 18,6]	0,61 [0,45; 0,83]
II	15,9 [9,5; 23,1]	12,9 [11,1; 18,5]	0,83 [0,60; 1,16]
III	14,0 [9,3; 17,3]	7,4 [5,6; 11,7]	0,70 [0,48; 1,04]
<b>Wcześniejsze terapie</b>			
Linie wcześniejszej terapii = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Linie wcześniejszej terapii = 2 lub 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Wcześniejsza ekspozycja na talidomid	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Brak wcześniejszej ekspozycji na leczenie immunomodulujące	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Wcześniejsza ekspozycja na bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Brak wcześniejszej ekspozycji na bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
Wznowa	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Oporność na leczenie	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
<b>Czynność nerek</b>			
Wartość wyjściowa CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Wartość wyjściowa CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Wskaźniki 1-, 2-, 3-, 4- i 5-letniego przeżycia całkowitego w przypadku leczenia produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wynosiły odpowiednio 91%, 73%, 60%, 50% i 40%, w porównaniu z 83%, 69%, 53%, 43% i 33% w grupie leczonej lenalidomidem i deksametazonem (Patrz Rycina 2.).

Uprzednio zaplanowaną analizę końcową wartości OS przeprowadzono po wystąpieniu 212 zgonów w ramieniu E-Ld i 225 zgonów w ramieniu Ld. Minimalny czas obserwacji wynosił 70,6 miesiąca. Istotną statystycznie korzyść dla wartości OS obserwowano u pacjentów w ramieniu E-Ld w porównaniu do pacjentów w ramieniu Ld. Mediana wartości OS w ramieniu E-Ld wynosiła 48,30 miesiąca w porównaniu do 39,62 miesiąca w ramieniu Ld. U pacjentów w ramieniu E-Ld ryzyko zgonu było zmniejszone o 18% w porównaniu z pacjentami w ramieniu Ld (HR = 0,82; 95,4% CI: 0,68; 1,00; wartość p = 0,0408). Patrz Tabela 8. i Rycina 2.

**Rycina 2.: Całkowite przeżycie w badaniu CA204004**



Liczba pacjentów z ryzykiem

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 w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (CA204125)*

Badanie CA204125 jest randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (E-Pd) u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie linie terapii, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów (ang. proteasome inhibitor - PI) i u których stwierdzono progresję w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu. Pacjenci byli oporni na leczenie, jeśli progresja wystąpiła w trakcie leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z PI lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu, lub progresja wystąpiła w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu, lub mieli nawrót i byli oporni na leczenie, jeśli uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z PI, ale wystąpiła u nich progresja w ciągu 6 miesięcy lub u których stwierdzono progresję w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu. Pacjenci z neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego byli wykluczeni z badań klinicznych z zastosowaniem E-Pd.

Łącznie zrandomizowano do leczenia 117 pacjentów w proporcji 1:1: 60 pacjentów do stosowania elotuzumabu w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (E-Pd) oraz 57 pacjentów do stosowania pomalidomidu i deksametazonu (Pd). Leczenie podawano w 4-tygodniowych cyklach (28-dniowy cykl) do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano dożylnie co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Deksametazon podawany był w dniu 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. W tygodniach, w których wykonywano wlew Empliciti, deksametazon podawany był przed Empliciti w dawce podzielonej:

pacjenci w wieku  $\leq 75$  lat otrzymywali 28 mg doustnie oraz 8 mg dożylnie, natomiast pacjenci w wieku  $> 75$  lat otrzymywali 8 mg doustnie i 8 mg dożylnie. W tygodniach bez wlewu Emlipicity oraz w grupie kontrolnej deksametazon podawano pacjentom w wieku  $\leq 75$  lat, doustnie w dawce 40 mg, a pacjentom w wieku  $> 75$  lat, doustnie w dawce 20 mg. Ocena odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzano co 4 tygodnie.

Grupy terapeutyczne były zrównoważone pod względem demograficznym oraz charakterystyki wyjściowej. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres od 36 do 81); 62% pacjentów było w wieku powyżej 65. roku życia, 57% pacjentów stanowili mężczyźni, 77% badanej populacji było rasy białej, 21% azjatyckiej, a 1% czarnej. Według Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ang. International Staging System, ISS) szpiczak w stadium I występował u 50% pacjentów, w stadium II u 38% pacjentów i w stadium III u 12% pacjentów. Aberracje chromosomowe wykryte metodą FISH w postaci del(17p), t(4;14) oraz t(14;16) występowały odpowiednio u 5%, 11% i 7% pacjentów. Jedenastu (9,4%) pacjentów miało szpiczaka obarczonego wysokim ryzykiem. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3. Osiemdziesiąt siedem procent (87%) pacjentów wykazywało oporność na leczenie lenalidomidem, 80% na leczenie PI, a u 70% nieskuteczne były leczenia jednym i drugim lekiem. Wcześniejsze terapie obejmowały: przeszczepienie komórek macierzystych (55%), leczenie bortezomibem (100%), lenalidomidem (99%), cyclofosfamidem (66%), melfalanem (63%), carfilzomibem (21%), iksazomibem (6%) i daratumumabem (3%).

Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 9 w grupie E-Pd i 5 w grupie Pd. Pierwszorzędownym punktem końcowym było PFS oceniane przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG). Mediana PFS w populacji ITT wyniosła 10,25 miesiąca [95% CI: 5,59; nie do oszacowania (NE)] w ramieniu E-Pd wobec 4,67 miesiąca (95% CI: 2,83; 7,16) w ramieniu Pd. Wyniki PFS i ORR zostały ocenione również przez IRC.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz IRC zawiera Tabela 10. (minimalny czas obserwacji: 9,1 miesiąca). Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS według badacza przedstawia Rycina 3.

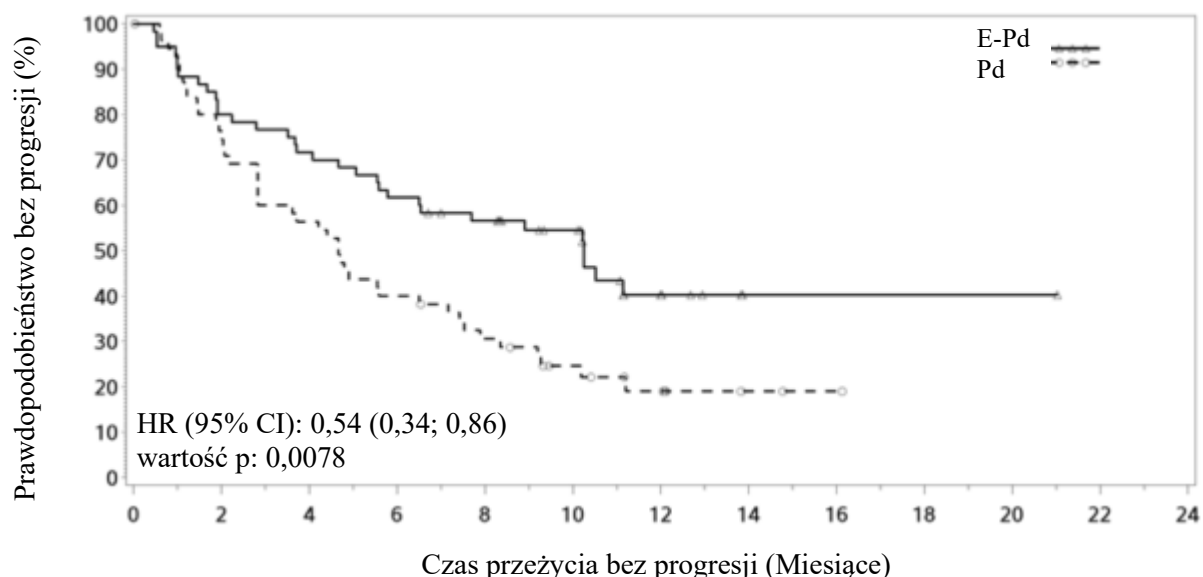
**Tabela 10.: Czas przeżycia bez progresji i odpowiedź całkowita w badaniu CA204125**

	Ocena badacza		Ocena IRC <sup>f</sup>	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
<b>PFS (ITT)</b>				
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank <sup>a</sup>	0,0078		0,0043	
Mediana PFS w miesiącach [95% CI]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
<b>Odpowiedź</b>				
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <sup>b</sup> 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]
wartość p <sup>c</sup>	0,0029		0,0002	
Odpowiedź całkowita (CR + sCR) <sup>d</sup> n (%)	5 (8,3) <sup>e</sup>	1 (1,8)	0 (0,0) <sup>e</sup>	0 (0,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Odpowiedź częściowa (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Odpowiedź łączna (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

<sup>a</sup> wartość p na podstawie testu log-rank ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania (ISS I–II wobec III) oraz liczby przebytych linii terapii (2–3 wobec  $\geq 4$ ) w momencie randomizacji.

- <sup>b</sup> zmodyfikowane kryteria International Myeloma Working Group (IMWG).
- <sup>c</sup> wartość p na podstawie testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania (ISS I–II wobec III) oraz liczby przebytych linii terapii (2–3 wobec  $\geq 4$ ) w momencie randomizacji.
- <sup>d</sup> odpowiedź całkowita (CR) + rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR).
- <sup>e</sup> wskaźniki remisji całkowitej w grupie leczonej produktem Empliciti mogą być niedoszacowane z powodu zafałszowania wyników testu immunofiksacji i elektroforezy białek surowicy przez elotuzumab będący przeciwciałem monoklonalnym.
- <sup>f</sup> ocena przez IRC była oceną post hoc. NE: nie do oszacowania

**Rycina 3.: CA204125 Ocena PFS według badacza**



Liczba pacjentów z ryzykiem

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

Ocena PFS ITT według badacza obejmowała kilka podgrup, w tym wyróżnionych na podstawie wieku (< 65 lat wobec  $\geq 65$  lat), rasy, stopnia zaawansowania wg ISS, przebytych terapii, przeszczepienia, kategorii ryzyka, sprawności w skali ECOG, klirensu kreatyniny oraz aberracji cytogenetycznych. We wszystkich ocenianych podgrupach PFS był zgodny z wynikiem dla populacji ITT w grupach leczenia. Wyniki należy jednak traktować ostrożnie, gdyż ocenę zgodności efektu między podgrupami utrudniała bardzo mała liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach.

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło główny drugorzędowy punkt końcowy badania. Uprzednio zaplanowaną analizę końcową wartości OS przeprowadzono po wystąpieniu co najmniej 78 zgonów. Minimalny czas obserwacji wynosił 45,0 miesiąca. Wyniki OS w analizie końcowej osiągnęły istotność statystyczną. U pacjentów w ramieniu E-Pd w porównaniu do pacjentów w ramieniu Pd obserwowano istotnie dłuższe wartości OS (HR = 0,59; 95% CI: 0,37; 0,93; wartość p 0,0217), odpowiadające zmniejszeniu ryzyka zgonu o 41%. W Tabeli 11. i na Rycinie 4. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności.

**Tabela 11.: Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w badaniu CA204125**

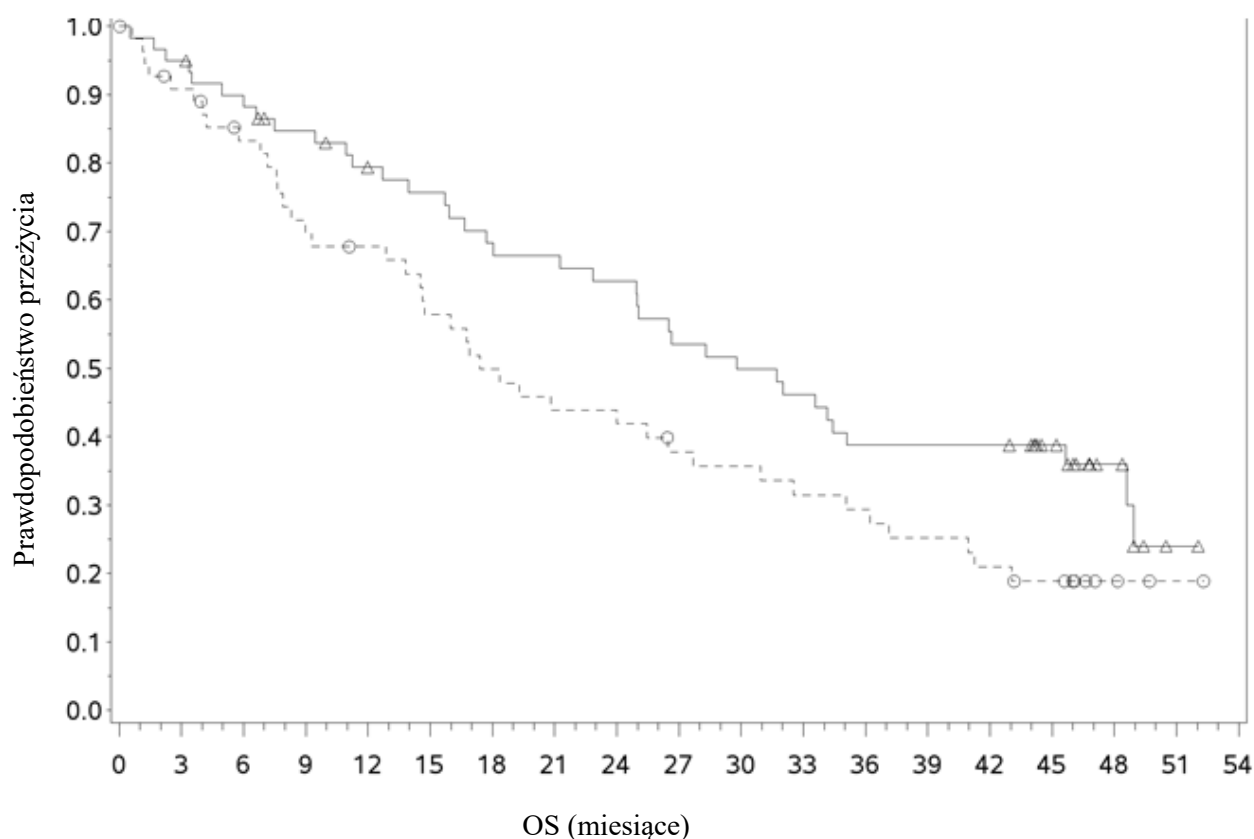
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
<b>Całkowite przeżycie (OS)**</b>		
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,59 [0,37; 0,93]	
wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank*	0,0217***	
Mediana OS w miesiącach [95% CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

\* wartość p na podstawie testu log-rank ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania (ISS I–II wobec III) oraz liczby przebytych linii terapii (2–3 wobec  $\geq 4$ ) w momencie randomizacji.

\*\* uprzednio zdefiniowana analiza końcowa wartości OS została przeprowadzona po wystąpieniu co najmniej 78 zgonów (z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 45,0 miesiąca).

\*\*\* analiza końcowa wartości OS przekroczyła ustaloną wcześniej granicę poziomu alfa dla istotności statystycznej ( $p \leq 0,20$ ), jak również rygorystyczny poziom 0,05.

**Rycina 4.: Całkowite przeżycie w badaniu CA204125**



Liczba pacjentów z ryzykiem		6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	
E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0

—△— E-Pd (zdarzenia: 37/60), mediana i 95% CI: 29,80 (22,87; 45,67)  
 ---○--- Pd (zdarzenia: 41/57), mediana i 95% CI: 17,41 (13,83; 27,70)  
 E-Pd wobec Pd – współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,59 (0,37; 0,93)  
 80% CI: 0,59 (0,44; 0,79), wartość p: 0,0217

Skorygowany poziom alfa = 0,2.

Symbole oznaczają obserwacje cenzurowane.

Ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania (ISS I–II wobec III) oraz liczby przebytych linii terapii (2–3 wobec  $\geq 4$ ) w momencie randomizacji.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę (PK) elotuzumabu badano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Elotuzumab wykazuje nieliniową PK ze zmniejszeniem klirensu wraz ze zwiększeniem dawki od 0,5 do 20 mg/kg mc.

### Wchłanianie

Elotuzumab jest podawany drogą dożylną i dlatego jest natychmiast i całkowicie biodostępny.

### Dystrybucja

Średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym elotuzumabu w zalecanym schemacie dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem wynosiła odpowiednio 5,7 L [współczynnik zmienności (CV): 23%] i 5,6 L (CV: 21%).

### Metabolizm

Nie opisano szlaków metabolicznych elotuzumabu. Ponieważ elotuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG, oczekuje się, że będzie on rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych.

### Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu całkowitego w stanie stacjonarnym elotuzumabu w dawce 10 mg/kg mc. (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) wynosiła 0,194 L/dobę (CV: 62,9%). Po przerwaniu stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem stężenia elotuzumabu zmniejszą się do około 3% (około 97% eliminacja z organizmu oszacowana na podstawie 5 okresów półtrwania) przewidzianego dla populacji maksymalnego stężenia w surowicy w stanie równowagi dynamicznej przed upływem 3 miesięcy.

### Specjalne populacje

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji 440 pacjentów, klirens elotuzumabu zwiększał się wraz ze wzrostem mc., co potwierdza zasadność określania dawki w oparciu o masę ciała. Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika, że następujące czynniki nie miały znaczącego klinicznie wpływu na klirens elotuzumabu: wiek, płeć, rasa, wyjściowa aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie albumin, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby i skojarzone podanie z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem. Eliminacja elotuzumabu warunkowana wiązaniem się z komórkami docelowymi rosła wraz ze zwiększeniem stężenia białka monoklonalnego w surowicy.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby oceniano farmakokinetykę elotuzumabu stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (badanie CA204007) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu (klasyfikowanym na podstawie wartości CrCl). Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę elotuzumabu oceniano u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl > 90 ml/min; N = 8), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy (CrCl < 30 ml/min; N = 9) lub ze schyłkową

niewydolnością nerek z konieczną dializą ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ;  $N = 9$ ). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elotuzumabu między pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wymagającymi dializy lub nie) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt Empliciti jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które jest głównie eliminowane na drodze katabolizmu. Dlatego też prawdopodobieństwo, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na jego klirens, jest niewielkie. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens produktu Empliciti oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ( $\text{TB} \leq \text{GGN}$  i aktywność AspAT  $> \text{GGN}$ , bądź stężenie  $\text{TB} < 1$  do  $1,5 \times \text{GGN}$  i dowolna aktywność AspAT;  $N = 33$ ). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu produktu Empliciti między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano produktu Empliciti u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie  $\text{TB} > 1,5$  do  $3 \times \text{GGN}$  oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie  $\text{TB} > 3 \times \text{GGN}$  oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Elotuzumab rozpoznaje jedynie ludzkie białko SLAMF7. Ponieważ elotuzumab nie rozpoznaje innych niż ludzka postaci białka SLAMF7, dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach *in vivo* nie mają zastosowania. Podobnie, nie są dostępne dane dotyczące rakotwórczości elotuzumabu u zwierząt, jak również nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących toksycznego wpływu na płodność oraz rozwój zarodka i płodu. Niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą głównie z ograniczonych badań *in vitro* przeprowadzonych na komórkach/tkankach ludzkich, w których nie zidentyfikowano żadnych wyników dotyczących bezpieczeństwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 80 (E433)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

4 lata.

#### Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Po rekonstytucji, roztwór należy niezwłocznie przenieść z fiolki do worka infuzyjnego.

Wykazano, że roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , bez dostępu światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , bez dostępu światła. Nie

zamrażać roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu. Roztwór do wlewu można przechowywać maksymalnie przez 8 godzin z tych 24 godzin w temperaturze 20°C – 25°C, w pomieszczeniu z dostępem światła. Ten 8-godzinny okres powinien obejmować czas podania produktu.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 20 ml, wykonana ze szkła typu I, zamknięta szarym korkiem butylowym i zabezpieczona aluminiowym karbowanym uszczelnieniem z polipropylenową nasadką typu „flip off”, zawierająca 300 mg lub 400 mg elotuzumabu. Zdejmowana nasadka typu „flip off” jest w kolorze kości słoniowej w przypadku fiolki zawierającej 300 mg leku lub niebieska w przypadku fiolki zawierającej 400 mg.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

##### Wyliczenie dawki

Obliczyć dawkę (mg) i określić liczbę fiolek koniecznych do podania dawki (10 mg/kg mc lub 20 mg/kg mc.) na podstawie mc. pacjenta. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiolki produktu Empliciti.

- Całkowita dawka elotuzumabu w mg równa się mc. pacjenta w kg pomnożonej przez dawkę elotuzumabu (10 lub 20 mg/kg mc., patrz punkt 4.2).

##### Rekonstytucja fiolek

Każdą fiolkę produktu Empliciti należy poddać rekonstytucji w warunkach aseptycznych za pomocą strzykawki o odpowiedniej objętości i igły 18 G lub mniejszej, jak pokazano w Tabeli 12. Podczas podawania wody do wstrzykiwań może być odczuwane niewielkie ciśnienie wsteczne, co jest uważane za prawidłowe.

**Tabela 12.: Instrukcje dotyczące rekonstytucji**

Moc	Objętość wody do wstrzykiwań koniecznej do rekonstytucji produktu	Końcowa objętość produktu Empliciti po rekonstytucji w fiołce (w tym objętość wyparta przez bryłkę)	Stężenie po rekonstytucji
Fiolka 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Fiolka 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Przytrzymać fiolkę pionowo i wirować roztwór obracając fiolkę do rozpuszczenia liofilizowanej bryłki. Następnie odwrócić fiolkę kilkakrotnie do góry dnem w celu rozpuszczenia wszelkich pozostałości proszku, który może zalegać w górnej części fiolki lub na korku. Nie poruszać fiolką zbyt energicznie, NIE WSTRZAŚAĆ. Liofilizowany proszek powinien ulec rozpuszczeniu w czasie krótszym niż 10 minut.

Po całkowitym rozpuszczeniu wszelkich stałych cząstek odstawić roztwór po rekonstytucji na 5 do 10 minut. Roztwór po rekonstytucji jest bezbarwny lub lekko żółty i przezroczysty lub mocno opalizujący. Przed podaniem produkt Empliciti należy uważnie obejrzeć na obecność cząstek stałych



lub zmiany zabarwienia. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwienia roztwór należy wyrzucić.

#### Przygotowanie roztworu do wlewu

Przygotowany roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań w celu uzyskania docelowego stężenia w płynie infuzyjnym między 1 mg/ml a 6 mg/ml. Objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań należy dostosować tak, aby nie przekraczała 5 ml/kg mc. na każdą dawkę produktu Empliciti.

Obliczyć objętość (ml) rozcieńczalnika (roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań) potrzebną do przygotowania roztworu do wlewu dla pacjenta.

Pobrać wymaganą objętość stosownie do obliczonej dawki z każdej fiolki, do maksymalnej objętości 16 ml z fiolki 400 mg i 12 ml z fiolki 300 mg. Każda fiolka zawiera niewielki nadmiar aby było możliwe pobranie odpowiedniej objętości.

Ze wszystkich fiolek, koniecznych do przygotowania obliczonej dawki dla danego pacjenta, przenieść pobrane objętości do jednego worka do wlewu wykonanego z chlorku poliwinylowego lub poliolefiny, zawierającego obliczoną ilość rozpuszczalnika. Delikatnie wymieszać wlew przez obracanie w rękach. Nie wstrząsać.

Produkt Empliciti przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku. Każda niewykorzystana zawartość fiolki musi być usunięta.

#### Podawanie

Cały wlew produktu Empliciti należy podać za pomocą zestawu infuzyjnego i jałowego, niepirogenego filtra o niskim stopniu wiązania białka (o wielkości porów 0,2–1,2 µm) z użyciem automatycznej pompy infuzyjnej.

Do infuzji produktu Empliciti można stosować:

- pojemniki z PCV i poliolefiny
- zestawy infuzyjne z PVC
- wbudowane filtry polietersulfonowe i nylonowe o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Podawanie wlewu produktu Empliciti należy rozpocząć z prędkością 0,5 ml/min dla dawki 10 mg/kg mc. i 3 ml/min dla dawki 20 mg/kg mc. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania, jak opisano w Tabelach 3 i 4. (patrz punkt 4.2 Sposób podawania). Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min.

Roztwór infuzyjny produktu Empliciti należy podać niezwłocznie. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, bez dostępu światła. Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu. Roztwór do wlewu można przechowywać maksymalnie przez 8 godzin z tych 24 godzin w temperaturze 20°C – 25°C, w pomieszczeniu z dostępem światła. Ten 8-godzinny okres powinien obejmować czas podania produktu.

#### Usuwanie

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1088/001-002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
elotuzumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 300 mg elotuzumabu.  
Po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg elotuzumabu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbát 80 (E433). Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Tylko do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1088/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu  
elotuzumab

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 300 mg elotuzumabu.  
Po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg elotuzumabu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbát 80 (E433). Więcej informacji, patrz ulotka.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

300 mg proszek do sporządzania koncentratu

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Tylko do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.  
Podanie iv.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1088/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
elotuzumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 400 mg elotuzumabu.  
Po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg elotuzumabu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbát 80 (E433). Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Tylko do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1088/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE**

PC

SN

NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu  
elotuzumab

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 400 mg elotuzumabu.  
Po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg elotuzumabu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbát 80 (E433). Więcej informacji, patrz ulotka.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

400 mg proszek do sporządzania koncentratu

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Tylko do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.  
Podanie iv.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1088/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### **Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

elotuzumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Empliciti i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Empliciti
3. Jak stosować lek Empliciti
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Empliciti
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Empliciti i w jakim celu się go stosuje**

Empliciti zawiera substancję czynną o nazwie elotuzumab, która jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka, które rozpoznaje określoną docelową substancję w organizmie i przyłącza się do niej. Elotuzumab wiąże się z docelowym białkiem nazwanym SLAMF7. SLAMF7 występuje w dużych ilościach na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego i w niektórych komórkach układu odpornościowego (komórkach NK). Gdy elotuzumab wiąże się z białkiem SLAMF7 na komórkach szpiczaka mnogiego lub na komórkach NK, pobudza układ odpornościowy do atakowania i niszczenia komórek szpiczaka mnogiego.

Empliciti jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego (raka szpiku kostnego) u dorosłych. Lek stosowany jest w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Szpiczak mnogi jest nowotworem wywodzącym się z pewnego rodzaju krwinek białych o nazwie komórki plazmatyczne. Te komórki dzielą się w sposób niekontrolowany i gromadzą w szpiku kostnym. Prowadzi to do uszkodzenia kości i nerek.

Empliciti jest stosowany u pacjentów, których rak nie odpowiedział na wcześniejsze leczenie lub nawrócił po wcześniejszym leczeniu.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Empliciti**

##### **Kiedy nie stosować leku Empliciti**

- jeśli pacjent ma uczulenie na elotuzumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 “Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem.

## **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

### **Reakcja związana z podaniem wlewu**

Należy niezwłocznie powiadomić swojego lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia którejkolwiek z reakcji związanej z podaniem wlewu wymienionych na początku punktu 4. Te działania niepożądane występują najczęściej w trakcie lub po zakończeniu wlewu pierwszej dawki. W trakcie i po zakończeniu wlewu pacjent będzie monitorowany w celu wykrycia objawów takich działań niepożądanych.

W zależności od stopnia nasilenia reakcji związanej z podaniem wlewu u pacjenta może być konieczne dodatkowe leczenie, aby zapobiec powikłaniom i złagodzić objawy, lub wlew leku Empliciti może zostać przerwany. Po ustąpieniu lub złagodzeniu objawów, wlew można kontynuować z mniejszą prędkością, którą można stopniowo zwiększać, o ile nie nastąpi nawrót objawów. W przypadku wystąpienia bardzo nasilonej reakcji związanej z podaniem wlewu, lekarz może podjąć decyzję o całkowitym odstawieniu leku Empliciti.

Przed każdym wlewem leku Empliciti pacjent otrzyma leki w celu złagodzenia reakcji związanej z podaniem wlewu (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Empliciti. Leki podawane przed każdym wlewem”).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Empliciti należy również zapoznać się ostrzeżeniami i środkami ostrożności w ulotce dołączonej do opakowań wszystkich leków, które należy przyjmować w połączeniu z lekiem Empliciti, w celu uzyskania informacji dotyczących tych leków. W przypadku stosowania lenalidomidu należy zwrócić szczególną uwagę na wykonywanie testów ciążowych i wymagania dotyczące zapobiegania ciąży (patrz „Ciąża i karmienie piersią” w tym punkcie).

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Empliciti u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Empliciti a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Kobiety przyjmujące lek Empliciti

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Empliciti w ciąży, o ile w specjalny sposób nie zaleci tego lekarz. Nie jest znany wpływ leku Empliciti na kobiety w ciąży, ani jego możliwe szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko.

- Jeśli istnieje jakakolwiek szansa, że pacjentka zajdzie w ciążę, należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Empliciti oraz 120 dni po zakończeniu leczenia.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Empliciti.

W przypadku stosowania leku Empliciti w połączeniu z lenalidomidem lub pomalidomidem należy przestrzegać zasad programu zapobiegania ciąży obowiązującego odpowiednio dla lenalidomidu lub pomalidomidu (patrz ulotka informacyjna dołączona do opakowania leku lenalidomid lub pomalidomid). **Uważa się, że lenalidomid i pomalidomid mają szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.**

Nie wiadomo, czy elotuzumab przenika do mleka ludzkiego lub czy istnieje jakiejkolwiek ryzyko dla niemowląt karmionych piersią. Elotuzumab będzie podawany w połączeniu z lenalidomidem lub pomalidomidem i dlatego ze względu na stosowanie lenalidomidu lub pomalidomidu należy przerwać karmienie piersią.

### Mężczyźni przyjmujący lek Empliciti

Podczas przyjmowania leku Empliciti oraz przez 180 dni po przerwaniu leczenia należy stosować prezerwatywę, aby uniknąć zajścia partnerki w ciążę.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Empliciti miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w przypadku wystąpienia reakcji związanej z podaniem wlewu (gorączka, dreszcze, podwyższone ciśnienie krwi, patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”) nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn do momentu ustąpienia tej reakcji.

### **Lek Empliciti zawiera sól**

**Przed podaniem leku Empliciti**, należy powiedzieć lekarzowi, że pacjent jest na diecie niskosodowej (o ograniczonej zawartości sodu). Lek ten zawiera 3,92 mg sodu (głównego składnika soli stosowanej do gotowania/soli kuchennej) w fiołce 300 mg lub 5,23 mg sodu w fiołce 400 mg, co odpowiada 0,2% lub 0,3% zalecanej, maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **3. Jak stosować lek Empliciti**

### **Stosowana dawka leku Empliciti**

Ilość leku Empliciti, którą należy podać pacjentowi, zostanie wyliczona na podstawie jego masy ciała.

### **Jak podawać lek Empliciti**

Pacjent otrzymuje lek Empliciti pod nadzorem doświadczonego pracownika opieki zdrowotnej. Lek zostanie podany do żyły (dożylnie) w postaci kroplówki (wlewu) trwającej kilka godzin.

Lek Empliciti jest stosowany w cyklach leczenia trwających 28 dni (4 tygodnie), w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego.

W czasie stosowania w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem lek Empliciti jest podawany następująco:

- W cyklach 1. i 2. raz w tygodniu w 1., 8., 15. i 22. dniu.
- W cyklu 3. i kolejnych co 2 tygodnie w 1. i 15. dniu.

W czasie stosowania w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem lek Empliciti jest podawany następująco:

- W cyklach 1. i 2. raz w tygodniu w 1., 8., 15. i 22. dniu.
- W cyklu 3. i kolejnych co 4 tygodnie w 1. dniu.

Lekarz będzie kontynuował leczenie lekiem Empliciti tak długo aż stan pacjenta ulegnie poprawie lub choroba ustabilizuje się i działania niepożądane będą tolerowane.

### **Leki podawane przed każdym wlewem**

Przed każdym wlewem leku Empliciti konieczne jest podanie następujących leków w celu złagodzenia możliwych reakcji związanych z podaniem wlewu:

- leku zmniejszającego reakcję alergiczną (leku przeciwhistaminowego)
- leku zmniejszającego stan zapalny (deksametazonu)
- leku zmniejszającego ból i gorączkę (paracetamolu)

### **Pominięcie zastosowania leku Empliciti**

Lek Empliciti jest stosowany w połączeniu z innymi lekami w leczeniu szpiczaka mnogiego. W przypadku opóźnienia, przerwania lub całkowitego zakończenia podawania któregośkolwiek leku ze schematu leczenia, lekarz zdecyduje, w jaki sposób należy kontynuować dalsze leczenie.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Empliciti**

Ponieważ lek Empliciti będzie podawany przez pracownika opieki zdrowotnej, jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku. W mało prawdopodobnym przypadku przedawkowania leku lekarz będzie monitorował pacjenta w celu wykrycia wystąpienia działań niepożądanych.

### **Przerwanie stosowania leku Empliciti**

Przerwanie leczenia lekiem Empliciti może spowodować przerwanie działania leku. Nie należy przerywać leczenia bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi działania niepożądane oraz wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem elotuzumabu zgłaszano następujące działania niepożądane:

### **Reakcje związane z podaniem wlewu**

Stosowanie leku Empliciti było związane z reakcjami związanymi z podaniem wlewu (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). **Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent poczuje się źle podczas wlewu.** Poniżej zamieszczono listę typowych objawów reakcji związanych z podaniem wlewu dożylnego:

- Gorączka
- Dreszcze
- Podwyższone ciśnienie tętnicze

Mogą wystąpić również inne objawy. Lekarz może rozważyć zmniejszenie prędkości podawania wlewu leku Empliciti lub przerwanie wlewu w celu leczenia tych objawów.

### **Inne działania niepożądane**

#### **Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)**

- Gorączka
- Ból gardła
- Zapalenie płuc
- Zmniejszenie masy ciała
- Mała liczba białych krwinek
- Kaszel
- Przeziębienie
- Ból głowy
- Biegunka
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie

#### **Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)**

- Ból w klatce piersiowej
- Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica)
- Bolesna wysypka skórna z pęcherzami (półpasiec)
- Nocne poty
- Zmiany nastroju
- Zmniejszona wrażliwość, szczególnie skóry
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- Ból w jamie ustnej/w obrębie gardła/ból gardła

#### **Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)**

- Nagła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)

Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.** Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Empliciti**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Empliciti po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki oraz na pudełku kartonowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rekonstytucji, roztwór należy niezwłocznie przenieść z fiolki do worka infuzyjnego.

Po rozcieńczeniu, podawanie wlewu należy zakończyć w ciągu 24 godzin od jego przygotowania. Produktu powinien zostać podany niezwłocznie. Jeżeli roztwór do wlewu nie zostanie natychmiast podany, może on być przechowywany w lodówce (2°C – 8°C) maksymalnie przez 24 godziny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Empliciti**

- Substancją czynną jest elotuzumab.  
Każda fiolka z proszkiem zawiera 300 mg lub 400 mg elotuzumabu.  
Po rekonstytucji, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg elotuzumabu.
- Pozostałe składniki leku to: sacharoza, sodu cytrynian (patrz punkt 2 „Lek Empliciti zawiera sól”), kwas cytrynowy jednowodny i polisorbát 80 (E433).

### **Jak wygląda lek Empliciti i co zawiera opakowanie**

Empliciti proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) jest białą lub białawą bryłką, rozdrobnioną bądź w całości zawartą w szklanej fiolce.

Empliciti jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

**Przygotowanie i podawanie leku Empliciti**

**Wyliczenie dawki**

Obliczyć dawkę (mg) i określić liczbę fiolek koniecznych do podania dawki (10 mg/kg mc lub 20 mg/kg mc.) na podstawie masy ciała (mc.). Aby podać pacjentowi pełną dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiołki produktu Empliciti.

- Całkowita dawka elotuzumabu w mg równa się mc. pacjenta w kg pomnożonej przez dawkę elotuzumabu (10 lub 20 mg/kg mc.).

**Rekonstytucja fiolek**

Każdą fiołkę produktu Empliciti należy poddać rekonstytucji w warunkach aseptycznych za pomocą strzykawki o odpowiedniej objętości i igły 18 G lub mniejszej, jak pokazano w Tabeli 1. Podczas podawania wody do wstrzykiwań może być odczuwane niewielkie ciśnienie wsteczne, co jest uważane za prawidłowe.

**Tabela 1.: Instrukcje dotyczące rekonstytucji**

Moc	Objętość wody do wstrzykiwań koniecznej do rekonstytucji produktu	Końcowa objętość produktu Empliciti po rekonstytucji w fiołce	Stężenie po rekonstytucji
Fiołka 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Fiołka 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Przytrzymać fiołkę pionowo i wirować roztwór obracając fiołkę do rozpuszczenia liofilizowanej bryłki. Następnie odwrócić fiołkę kilkakrotnie do góry dnem w celu rozpuszczenia wszelkich pozostałości proszku, który może zalegać w górnej części fiołki lub na korku. Nie poruszać fiołką zbyt energicznie, NIE WSTRZAŚAĆ. Liofilizowany proszek powinien ulec rozpuszczeniu w czasie krótszym niż 10 minut.

Po całkowitym rozpuszczeniu wszelkich stałych cząstek odstawić roztwór po rekonstytucji na 5 do 10 minut. Roztwór po rekonstytucji jest bezbarwny lub lekko żółty i przezroczysty lub mocno opalizujący. Lek Empliciti należy uważnie obejrzyć przed podaniem na obecność cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwienia roztwór należy wyrzucić.

### Przygotowanie roztworu do wlewu

Przygotowany roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań w celu uzyskania docelowego stężenia w płynie infuzyjnym między 1 mg/ml a 6 mg/ml. Objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań należy dostosować tak, aby nie przekraczała 5 ml/kg mc. na każdą dawkę leku Empliciti.

Obliczyć objętość (ml) rozcieńczalnika (roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań) potrzebną do przygotowania roztworu do wlewu dla pacjenta.

Pobrać wymaganą objętość stosownie do obliczonej dawki z każdej fiolki, do maksymalnej objętości 16 ml z fiolki 400 mg i 12 ml z fiolki 300 mg. Każda fiolka zawiera niewielki nadmiar aby było możliwe pobranie odpowiedniej objętości.

Ze wszystkich fiolek, koniecznych do przygotowania obliczonej dawki dla danego pacjenta, przenieść pobrane objętości do jednego worka do wlewu wykonanego z chlorku poliwinylowego lub poliolefiny, zawierającego obliczoną ilość rozpuszczalnika. Delikatnie wymieszać wlew przez obracanie w rękach. Nie wstrząsać.

Lek Empliciti przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku. Każda niewykorzystana zawartość fiolki musi być usunięta.

### Podawanie

Cały wlew leku Empliciti należy podać za pomocą zestawu infuzyjnego i jałowego, niepirogenego filtra o niskim stopniu wiązania białka (o wielkości porów 0,2–1,2 µm) z użyciem automatycznej pompy infuzyjnej.

Do infuzji leku Empliciti można stosować:

- pojemniki z PCV i poliolefiny
- zestawy infuzyjne z PVC
- wbudowane filtry polietersulfonowe i nylonowe o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

*Prędkość wlewu leku Empliciti 10 mg/kg mc.*

Podawanie wlewu leku Empliciti w dawce 10 mg/kg mc. należy rozpocząć z prędkością 0,5 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania, jak opisano w Tabeli 2. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min.

**Tabela 2.: Prędkość wlewu leku Empliciti 10 mg/kg mc.**

Cykl 1., Dawka 1.		Cykl 1., Dawka 2.		Cykl 1., Dawka 3. i 4. i wszystkie kolejne cykle
Odstęp czasowy	Prędkość	Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość
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*	-	-	

\* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.

*Prędkość wlewu leku Empliciti 20 mg/kg mc.*

Podawanie wlewu leku Empliciti w dawce 20 mg/kg mc. należy rozpocząć z prędkością 3 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w Tabeli 3. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min.

U pacjentów, którzy osiągną szybkość 5 ml/min dla dawki 10 mg/kg mc. należy zmniejszyć szybkość wlewu do 3 ml/min podczas pierwszego wlewu dawki 20 mg/kg mc.

**Tabela 3.: Prędkość wlewu leku Empliciti 20 mg/kg mc.**

1. dawka		2. dawka i kolejne
Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość
0–30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

\* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.

Roztwór infuzyjny produktu Empliciti należy podać niezwłocznie. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, bez dostępu światła. Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu. Roztwór do wlewu można przechowywać maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze 20°C – 25°C, w pomieszczeniu z dostępem światła. Ten 8-godzinny okres powinien obejmować czas podania produktu.

#### **Usuwanie**

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.