

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Empliciti 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Empliciti 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Empliciti 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska med pulver innehåller 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska med pulver innehåller 400 mg elotuzumab.

Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab produceras i NS0-celler genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Pulvret är en vit till benvit kaka, hel eller sönderdelad.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst en tidigare behandlingsregim (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason är indicerat för behandling hos vuxna patienter med relapserande och refraktärt multipelt myelom som har genomgått minst två tidigare behandlingar inklusive lenalidomid och en proteasomhämmare och som uppvisat sjukdomsprogression vid den sista givna behandlingen (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Elotuzumab-behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

Premedicinering för förebyggande av infusionsrelaterade reaktioner

Patienter ska administreras med följande premedicineringar 45-90 minuter före infusion med Empliciti (se avsnitt 4.4):

- Dexametason 8 mg intravenöst
- H1-blockerare: difenhydramin (25-50 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande H1-blockerare.
- H2-blockerare: ranitidin (50 mg intravenöst eller 150 mg oralt) eller motsvarande H2-blockerare.
- Paracetamol (650-1000 mg oralt).

Hantering av infusionsrelaterade reaktioner

Om en infusionsrelaterad reaktion $\geq$ grad 2 uppstår under administrering av Empliciti, ska infusionen avbrytas. När reaktionen gått tillbaka till $\leq$ grad 1, ska Empliciti påbörjas igen vid 0,5 ml/min och kan ökas gradvis med en hastighet på 0,5 ml/min var 30:e minut, enligt vad som tolereras, till den hastighet vid vilken den infusionsrelaterade reaktionen inträffade. Om den infusionsrelaterade reaktionen inte upprepas, kan upptrappningen återupptas (se Tabell 3 och 4).

Hos patienter som upplever en infusionsrelaterad reaktion, ska vitala tecken övervakas var 30:e minut i 2 timmar efter det att Empliciti-infusionen avslutats. Om den infusionsrelaterade reaktionen återkommer, måste Empliciti-infusionen stoppas och inte återupptas igen den dagen (se avsnitt 4.4). Mycket svåra infusionsrelaterade reaktioner ($\geq$ grad 3) kan kräva permanent utsättande av Empliciti-behandlingen och akutbehandling.

Dosering för administrering med lenalidomid och dexametason

Durationen av varje behandlingscykel är 28 dagar, se Tabell 1 för doseringsschemat. Behandling ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Den rekommenderade dosen av Empliciti är 10 mg/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst varje vecka, på dag 1, 8, 15 och 22 under de första två behandlingscyklerna och varannan vecka därefter på dag 1 och 15.

Den rekommenderade dosen av lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1-21 i upprepade 28-dagarscykler, och minst 2 timmar efter Empliciti-infusion, när den ges samma dag.

Administreringen av dexametason är enligt följande:

- De dagar Empliciti administreras, ska 28 mg dexametason ges oralt en gång dagligen 3–24 timmar före Empliciti, plus 8 mg intravenöst 45–90 minuter före Empliciti på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler.
- De dagar Empliciti inte administreras, men en dos av dexametason är schemalagd (dag 8 och 22 i cykel 3 och alla efterföljande cykler), ska 40 mg dexametason ges oralt.

Tabell 1: Rekommenderat doseringsschema för Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason

Cykel	28-dagarscykel 1 och 2				28-dagarscykel 3+			
Dag i cykeln	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicinering	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg kroppsvikt) intravenöst	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) oralt	Dag 1-21				Dag 1-21			
Dexametason (mg) oralt	28	28	28	28	28	40	28	40
Dag i cykeln	1	8	15	22	1	8	15	22

För ytterligare information avseende lenalidomid och dexametason, se motsvarande produktresumé.

Dosering för administrering med pomalidomid och dexametason

Durationen av varje behandlingscykel är 28 dagar, se Tabell 2 för doseringsschemat. Behandling ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

Den rekommenderade dosen av Empliciti är 10 mg/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst varje vecka, på dag 1, 8, 15 och 22 under de första två behandlingscyklerna och sen 20 mg/kg kroppsvikt administrerat på dag 1 av varje behandlingscykel därefter.

Den rekommenderade dosen av pomalidomid är 4 mg oralt en gång dagligen på dag 1-21 i upprepade 28-dagarscykler, och minst 2 timmar efter Empliciti-infusion, när den ges samma dag.

Administrering av dexametason för vuxna ≤ 75 år och > 75 år

- De dagar Empliciti administreras, för patienter ≤ 75 år ska 28 mg dexametason ges oralt 3-24 timmar före Empliciti, plus 8 mg intravenöst 45-90 minuter före Empliciti och för patienter > 75 år ska 8 mg dexametason ges oralt 3-24 timmar före Empliciti plus 8 mg intravenöst 45-90 minuter före Empliciti.
- De dagar Empliciti inte administreras, men en dos av dexametason är schemalagd (dag 8, 15 och 22 i cykel 3 och alla efterföljande cykler), ska 40 mg dexametason ges oralt till patienter ≤ 75 år och 20 mg oralt till patienter > 75 år.

Tabell 2: Rekommenderat doseringsschema för Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason

Cykel	28-dagarscykel 1 och 2				28-dagarscykel 3+			
Dag i cykeln	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicinering	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg kroppsvikt) intravenöst	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) oralt	Dag 1-21				Dag 1-21			
Dexametason (mg) intravenöst	8	8	8	8	8			
Dexametason (mg) oralt ≤ 75 år	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexametason (mg) oralt > 75 år	8	8	8	8	8	20	20	20
Dag i cykeln	1	8	15	22	1	8	15	22

För ytterligare information avseende pomalidomid och dexametason, se motsvarande produktresumé.

Se Administreringssätt nedan för anvisningar om infusionshastigheter.

Dosfördröjning, avbrott eller utsättande

Om dosen av ett läkemedel i regimen fördröjs, avbryts, eller sätts ut, får behandling med de andra läkemedlen fortsätta såsom planerat. Om oralt eller intravenöst dexametason fördröjs eller avbryts, ska administreringen av Empliciti baseras på klinisk bedömning (t.ex. risk för överkänslighet) (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för Empliciti hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.2). Uppgifter om effekt och säkerhet av Empliciti hos patienter ≥ 85 år är mycket begränsade. Dosen för dexametason i kombination med pomalidomid anpassas efter ålder. Se Administrering av dexametason för vuxna ≤ 75 år och > 75 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Empliciti krävs för patienter med lindrigt (kreatinin clearance (CrCl) = 60 - 89 ml/min), måttligt (CrCl = 30 - 59 ml/min), allvarligt (CrCl < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion eller terminal, dialyskrävande njursvikt (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering av Empliciti för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin (TB) $\leq$ övre normalgränsen (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN eller TB < 1 till $1.5 \times$ ULN och oavsett ASAT). Empliciti har inte studerats hos patienter med måttligt

(TB > 1.5 till 3 × ULN och oavsett ASAT) eller allvarligt (TB > 3 × ULN och oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Multipelt myelom i den pediatrika populationen är ingen relevant indikation för Empliciti.

Administreringssätt

Empliciti är endast avsett för intravenös användning.

Infusionshastighet för Empliciti 10 mg/kg kroppsvikt

Administreringen av den beredda och utspädda lösningen måste initieras med en infusionshastighet på 0,5 ml/min. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten ökas stegvis, såsom beskrivs i Tabell 3. Den maximala infusionshastigheten ska inte överstiga 5 ml/min.

Tabell 3: Infusionshastighet för Empliciti 10 mg/kg kroppsvikt

Cykel 1, dos 1		Cykel 1, dos 2		Cykel 1, dos 3 och 4 och alla efterföljande cykler
Tidsintervall	Infusions- hastighet	Tidsintervall	Infusions- hastighet	Infusionshastighet
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*	-	-	

* Fortsätt med denna hastighet tills infusionen är slutförd.

Infusionshastighet för Empliciti 20 mg/kg kroppsvikt

Administreringen av den beredda och utspädda lösningen måste initieras med en infusionshastighet på 3 ml/min. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten ökas stegvis, såsom beskrivs i Tabell 4. Den maximala infusionshastigheten ska inte överstiga 5 ml/min.

För patienter där infusionshastigheten har ökats till 5 ml/min vid doseringen 10 mg/kg kroppsvikt måste infusionshastigheten minska till 3 ml/min vid första infusionen av doseringen 20 mg/kg kroppsvikt.

Tabell 4: Infusionshastighet för Empliciti 20 mg/kg kroppsvikt

Dos 1		Dos 2 och alla efterföljande doser
Tidsintervall	Infusionshastighet	Infusionshastighet
0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Fortsätt med denna hastighet tills infusion är slutförd.

För instruktioner om beredning och spädning av Empliciti före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Produktresumén för lenalidomid, pomalidomid och dexametason som används i kombination med Empliciti måste konsulteras innan behandlingen påbörjas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med elotuzumab (se avsnitt 4.8).

Premedicinering bestående av dexametason, H1-blockerare, H2-blockerare och paracetamol måste administreras före infusion av Empliciti (se avsnitt 4.2 Premedicinering). Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner var mycket högre hos patienter som inte var premedicerade.

Vid en infusionsrelaterad reaktion $\geq$ grad 2 måste Empliciti-infusionen avbrytas och lämpliga medicinska och stödjande åtgärder initieras. Vitala tecken ska övervakas var 30:e minut i 2 timmar efter det att Empliciti-infusionen avslutats. När reaktionen har gått tillbaka (symtom $\leq$ grad 1), kan Empliciti sättas in igen med en initial infusionshastighet på 0,5 ml/min. Om symtomen inte återkommer, kan infusionshastigheten gradvis trappas upp var 30:e minut till maximalt 5 ml/min (se avsnitt 4.2 Administreringsätt).

Mycket svåra infusionsrelaterade reaktioner kan kräva permanent utsättande av Empliciti-behandlingen och akutbehandling. Patienter med lindriga eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner kan få Empliciti med en minskad infusionshastighet och noggrann övervakning (se avsnitt 4.2 Administreringsätt).

Förutsättningar för användning av läkemedel som används i kombination med Empliciti

Empliciti används i kombination med andra läkemedel. Därför gäller förutsättningarna för användning av dessa läkemedel också kombinationsbehandlingen. Produktresumén för alla läkemedel som används i kombination med Empliciti måste konsulteras innan behandlingen påbörjas.

Infektioner

I kliniska prövningar som inkluderat patienter med multipelt myelom, var förekomsten av alla infektioner, inklusive lunginflammation, högre hos patienter som behandlats med Empliciti (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas och infektioner ska hanteras med standardbehandling.

Sekundära primära maligniteter (SPM)

I en klinisk prövning som inkluderat patienter med multipelt myelom, som jämförde Empliciti i kombination med lenalidomid- och dexametasonbehandling med lenalidomid- och dexametasonbehandling (CA204004), var förekomsten av sekundära primära maligniteter, och speciellt solida tumörer och icke-melanom hudcancer, högre hos patienter som behandlats med Empliciti (se avsnitt 4.8). Sekundära primära maligniteter är kända för att vara förknippade med lenalidomidexponering, vilken var längre hos patienter som behandlades med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason, än hos dem som behandlades med lenalidomid och dexametason. Frekvensen av hematologiska maligniteter var densamma i de två behandlingsgrupperna. Patienter ska övervakas med avseende på utveckling av sekundära primära maligniteter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,92 mg natrium per injektionsflaska på 300 mg eller 5,23 mg natrium per injektionsflaska på 400 mg, motsvarande 0,2 % respektive 0,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. Empliciti, en humaniserad, monoklonal antikropp, förväntas inte metaboliseras av cytokrom P450- (CYP) enzymer eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer. Inhibition eller induktion av dessa enzymer av samtidigt administrerade läkemedel förväntas inte påverka farmakokinetiken hos Empliciti.

Empliciti kan detekteras i serumproteinelektrofores (SPEP) och vid immunfixering av serum från myelompatienter och kan störa responsklassificeringen. Närvaro av elotuzumab i patientens serum kan ge en liten topp i det tidiga gammaområdet vid SPEP, som motsvarar IgGk vid immunfixering av

serum. Denna störning kan påverka bestämningen av komplett respons och eventuellt relaps från komplett respons hos patienter med IgG kappa myelomprotein. Om ytterligare toppar detekteras vid immunfixering av serum måste en biklonal gammopati uteslutas.

Produktresumén för lenalidomid, pomalidomid och dexametason som används i kombination med Empliciti måste konsulteras innan behandlingen påbörjas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Empliciti ska inte användas av kvinnor i fertil ålder, såvida det kliniska tillståndet hos kvinnan inte kräver behandling med elotuzumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och 120 dagar efter behandlingen.

Manliga patienter måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och 180 dagar efter behandlingen om deras partner är gravid eller i fertil ålder och inte använder en effektiv preventivmetod.

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av elotuzumab under graviditet hos människa. Elotuzumab kommer att ges i kombination med lenalidomid, som är kontraindicerat under graviditet. Det finns inga djurdata avseende reproduktionstoxicitet, på grund av avsaknaden av en lämplig djurmodell. Empliciti ska inte användas av gravida kvinnor, såvida det kliniska tillståndet hos kvinnan inte kräver behandling med elotuzumab.

Produktresumén för alla läkemedel som används i kombination med Empliciti måste konsulteras innan behandlingen påbörjas. När Empliciti används med lenalidomid eller pomalidomid finns risk för fosterskador, inklusive svåra, livshotande, missbildningar på människofoster, som är förknippade med dessa medel. Det är därför nödvändigt att följa krav avseende undvikande av graviditet, med hjälp av bland annat graviditetstester och preventivmedel. Lenalidomid och pomalidomid finns i blod och sperma hos patienter som får läkemedlet. Se produktresumén för krav angående preventivmedel på grund av förekomst och överföring via spermier och för ytterligare detaljer. Patienter som får Empliciti i kombination med lenalidomid eller pomalidomid ska följa preventionsprogrammet för lenalidomid respektive pomalidomid för att förhindra graviditet.

Amning

Elotuzumab förväntas inte utsöndras i modersmjölk. Elotuzumab kommer att ges i kombination med lenalidomid eller pomalidomid och amning ska avbrytas på grund av användning av lenalidomid eller pomalidomid.

Fertilitet

Studier för att utvärdera effekten av elotuzumab på fertilitet har inte utförts. Effekten av elotuzumab på manlig och kvinnlig fertilitet är sålunda okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på rapporterade biverkningar förväntas Empliciti inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter som får infusionsrelaterade reaktioner ska avrådas från att framföra fordon och använda maskiner tills symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Säkerhetsdata för elotuzumab, sammanslagna från 8 kliniska prövningar, har bedömts utifrån totalt 682 patienter med multipelt myelom, som behandlats med elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason (451 patienter), bortezomib och dexametason (103 patienter) eller pomalidomid och dexametason (128 patienter). Merparten av biverkningarna var lindriga till måttliga (grad 1 eller 2).

Den allvarligaste biverkningen som kan uppstå under elotuzumab-behandling är lunginflammation.

De vanligaste biverkningarna (förekommer hos > 10 % av patienterna) med elotuzumab-behandling var infusionsrelaterade reaktioner, diarré, herpes zoster, nasofaryngit, hosta, lunginflammation, övre luftvägsinfektion, lymfopeni och viktninskning.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats hos 682 patienter med multipelt myelom, som behandlades med elotuzumab i 8 kliniska prövningar, anges i Tabell 5.

Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga (1/10); vanliga (1/100, <1/10); mindre vanliga (1/1 000, <1/100); sällsynta (1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med Empliciti

Organsystemklass	Biverkningar	Total frekvens	Grad 3/4 frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	Lunginflammation ^a	Mycket vanliga	Vanliga
	Herpes zoster ^b	Vanliga	Mindre vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga
	Nasofaryngit	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Lymfopeni ^c	Mycket vanliga	Vanliga
	Leukopeni	Vanliga	Vanliga
<i>Immunsystemet</i>	Anafylaktisk reaktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Överkänslighet	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	Humörförändring	Vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Hypoestesi	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Blodkärll</i>	Djup ventrombos	Vanliga	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta ^d	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Orofaryngeal smärta	Vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Nattliga svettningar	Vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Bröstsmärta	Vanliga	Vanliga
	Trötthet	Mycket vanliga	Vanliga
	Feber	Mycket vanliga	Vanliga
<i>Undersökningar</i>	Viktninskning	Mycket vanliga	Mindre vanliga
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	Infusionsrelaterad reaktion	Vanliga	Mindre vanliga

^a Termen lunginflammation är en gruppering av följande termer: lunginflammation, atypisk lunginflammation, bronkopneumoni, lobär lunginflammation, bakteriell lunginflammation samt lunginflammation orsakad av svamp, influensa och pneumokocker.

^b Termen herpes zoster är en gruppering av följande termer: herpes zoster, oral herpes och infektion med herpesvirus.

^c Termen lymfopeni inkluderar följande termer: lymfopeni och minskat antal lymfocyter.

^d Termen hosta inkluderar följande termer: hosta, produktiv hosta och hosta utlöst från de övre luftvägarna.

Exponeringsjusterade biverkningsfrekvenser (alla grader och grad 3/4) i CA204004, en klinisk prövning som inkluderat patienter med multipelt myelom, som jämförde behandling med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason (N = 318) med behandling med lenalidomid och dexametason (N = 317), visas i Tabell 6.

Tabell 6: CA204004 Exponeringsjusterade biverkningsfrekvenser hos Empliciti-behandlade patienter jämfört med lenalidomid- och dexametason-behandlade patienter [innefattar multipla förekomster hos alla behandlade patienter]

	Empliciti + Lenalidomid och Dexametason N = 318				Lenalidomid och Dexametason N = 317			
	Alla grader		Grad 3/4		Alla grader		Grad 3/4	
Biverkning	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)
Diarré	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Feber	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Trötthet	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Hosta ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofaryngit	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Övre luftvägsinfektion	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymfopeni ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Huvudvärk	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Lunginflammation ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopeni	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Herpes zoster ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Orofaryngeal smärta	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Viktminskning	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nattliga svettningar	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Bröstmärta	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Djup ventrombos	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypoestesi	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Humörförändring	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Överkänslighet	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Termen hosta inkluderar följande termer: hosta, produktiv hosta och hosta utlöst från de övre luftvägarna.

^b Termen lymfopeni inkluderar följande termer: lymfopeni och minskat antal lymfocyter.

^c Termen lunginflammation är en gruppering av följande termer: lunginflammation, atypisk lunginflammation, bronkopneumoni, lobär lunginflammation, bakteriell lunginflammation samt lunginflammation orsakad av svamp, influensa och pneumokocker.

^d Termen herpes zoster är en gruppering av följande termer: herpes zoster, oral herpes och infektion med herpesvirus.

Exponeringsjusterade biverkningsfrekvenser (alla grader och grad 3/4) i CA204125, en klinisk prövning som inkluderat patienter med multipelt myelom, som jämförde behandling med Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason (N = 60) med behandling med pomalidomid och dexametason (N = 55), visas i Tabell 7.

Tabell 7: CA204125 Exponeringsjusterade biverkningsfrekvenser hos Empliciti-behandlade patienter jämfört med pomalidomid och dexametason-behandlade patienter [innefattar multipla förekomster hos alla behandlade patienter]

	Empliciti + Pomalidomid och Dexametason N = 60				Pomalidomid och Dexametason N = 55			
	Alla grader		Grad 3/4		Alla grader		Grad 3/4	
Biverkning	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)	Antal händel- ser	Frekvens (före- komst- frekvens/ 100 patientår)
Hosta ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaryngit	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Övre luftvägsinfektion	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopeni	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymfopeni ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Lunginflamma- tion ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Infusionsrelaterad reaktion	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Bröstmärta	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nattliga svettningar	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypoestesi	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Humörförändring	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Termen hosta inkluderar följande termer: hosta, produktiv hosta och hosta utlöst från de övre luftvägarna.

^b Termen lymfopeni inkluderar följande termer: lymfopeni och minskat antal lymfocyter.

^c Termen lunginflammation är en gruppering av följande termer: lunginflammation, atypisk lunginflammation, bronkopneumoni, lobär lunginflammation, bakteriell lunginflammation samt lunginflammation orsakad av svamp, influensa och pneumokocker.

^d Termen herpes zoster är en gruppering av följande termer: herpes zoster, oral herpes, infektion med herpesvirus och herpes zoster oftalmicus.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kliniska prövningar som inkluderat patienter med multipelt myelom, rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos ca 10 % av premedicerade patienter som behandlats med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason (N = 318) och hos 3 % av premedicerade patienter som behandlats med Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason (N = 60) (se avsnitt 4.4). Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner var > 50 % hos patienter som inte var premedicerade. Alla rapporterade infusionsrelaterade reaktioner var ≤ grad 3. Grad 3 infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 1 % av patienterna. De vanligaste symtomen på en infusionsrelaterad reaktion i studie CA204004 inkluderade feber, frossa och hypertoni. Hos fem procent (5 %) av patienterna måste administreringen av Empliciti avbrytas under en mediantid på 25 minuter på grund av infusionsrelaterad reaktion, och hos 1 % av patienterna avslutades administreringen på grund av infusionsrelaterade reaktioner. Av de patienter som upplevde en infusionsrelaterad reaktion, fick 70 % (23/33) reaktionen under den första dosen. I studie CA204125

förekom alla rapporterade infusionsrelaterade reaktioner under den första behandlingscykeln och var $\leq$ grad 2.

Infektioner

Förekomsten av infektioner, inklusive lunginflammation, var högre med Empliciti-behandling än med kontroll (se avsnitt 4.4). I en klinisk prövning som inkluderat patienter med multipelt myelom (CA204004), rapporterades infektioner hos 81,4 % av patienterna i gruppen med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason (N = 318) och 74,4 % i gruppen med lenalidomid och dexametason (N = 317). Infektioner av grad 3-4 noterades hos 28 % av patienter som behandlades med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason och 24,3 % av patienter som behandlades med lenalidomid och dexametason. Dödliga infektioner var sällsynta och rapporterades i 2,5 % av patienter som behandlades med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason och 2,2 % av patienter som behandlades med lenalidomid och dexametason. Förekomsten av lunginflammation var högre i gruppen med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason än i gruppen med lenalidomid och dexametason, och angavs som 15,1 % jämfört med 11,7 %, med en dödlig utgång på 0,6 % jämfört med 0 %.

I en klinisk prövning som inkluderat patienter med multipelt myelom (CA204125), rapporterades infektioner hos 65 % av patienterna i gruppen som behandlades med Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason (N = 60) och hos 65,5 % av patienterna i gruppen som behandlades med pomalidomid och dexametason (N = 55). Infektioner av grad 3-4 noterades hos 13,3 % av patienter som behandlades med Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason respektive 21,8 % av patienter som behandlades med pomalidomid och dexametason. Dödliga infektioner (grad 5) rapporterades hos 5 % av patienter som behandlades med Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason och hos 3,6 % av patienter som behandlades med pomalidomid och dexametason.

SPM

Förekomsten av sekundära primära maligniteter, var högre med Empliciti-behandling än med kontroll (se avsnitt 4.4). I den kliniska prövning som inkluderat patienter med multipelt myelom (CA204004), observerades invasiva sekundära primära maligniteter hos 6,9 % av patienterna som behandlades med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason (N = 318) och 4,1 % av patienterna som behandlades med lenalidomid och dexametason (N = 317). SPM är kända för att förknippas med lenalidomidexponering, som förlängdes hos patienter som behandlats med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason, jämfört med lenalidomid och dexametason. Hematologiska maligniteter förekom lika ofta i båda behandlingsgrupperna (1,6 %). Solida tumörer rapporterades hos 2,5 % och 1,9 % av patienter som behandlades med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason respektive lenalidomid och dexametason. Icke-melanom hudcancer rapporterades hos 3,1 % och 1,6 % av patienter som behandlades med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason respektive lenalidomid och dexametason.

I studie CA204125 rapporterades inga sekundära primära maligniteter hos patienter i gruppen som behandlades med Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason (N = 60) och ett fall (1,8 %) hos patienter i gruppen som behandlades med pomalidomid och dexametason (N = 55).

Djup ventrombos

I en klinisk studie som inkluderat patienter med multipelt myelom (CA204004), rapporterades djup ventrombos hos 7,2 % av patienterna som behandlades med Empliciti kombinerat med lenalidomid och dexametason (N = 318) och hos 3,8 % av patienterna som behandlades med lenalidomid och dexametason (N = 317). Bland patienter som behandlades med aspirin, rapporterades djup ventrombos hos 4,1 % av patienterna som behandlades med Empliciti kombinerat med lenalidomid och dexametason (E-Ld) och hos 1,4 % av patienterna som behandlades med lenalidomid och dexametason (Ld). Frekvensen av djup ventrombos som observerades mellan behandlingsarmarna var liknande för patienter som fått profylax med lågmolekylärt heparin (2,2 % i båda behandlingsarmarna). För patienter som fått vitamin K-antagonister var frekvensen 0 % för patienter som behandlats med E-Ld och 6,7 % för patienter som behandlats med Ld.

Immungenitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immungenitet mot Empliciti.

Av 390 patienter från fyra kliniska prövningar som behandlades med Empliciti och kunde utvärderas för förekomst av antikroppar mot produkten, var elektrokemiluminescenstest (ECL) för antikroppar mot produkten som uppstått under behandlingen positivt för 72 patienter (18,5 %). Neutraliserande antikroppar detekterades hos 19 av 299 patienter i CA204004. Hos majoriteten av patienterna inträffade immungenitet tidigt under behandlingen, den var övergående och försvann på 2 till 4 månader. Antikroppsutveckling mot produkten gav inga tydliga kausala belägg för ändrade farmakokinetiska, effekt- eller toxicitetsprofiler, baserat på populationsanalyser för farmakokinetik och exponering-respons-analys.

Av de 53 patienter i CA204125 som behandlades med Empliciti och kunde utvärderas för förekomst av antikroppar mot produkten, testade 19 patienter (36 %) positivt, av vilka en patient testade ihållande positivt, för förekomst av antikroppar mot produkten med elektrokemiluminescenstest (ECL). Hos dessa 19 patienter, påträffades antikroppar mot produkten inom de första 2 månaderna efter initiering av Empliciti-behandling. Antikropparna mot produkten försvann efter 2 till 3 månader hos 18 (95 %) av de 19 patienterna. Neutraliserande antikroppar detekterades hos 2 av 53 patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

En patient rapporterades vara överdoserad med 23,3 mg/kg kroppsvikt elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason. Patienten hade inga symtom, behövde inte någon behandling för överdosering och kunde fortsätta med elotuzumab-behandling.

Vid överdosering ska patienter noggrant övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikropps-läkemedelskonjugat, övriga monoklonala antikroppar och antikropps-läkemedelskonjugat. ATC-kod: L01FX08.

Verkningsmekanism

Elotuzumab är en immunstimulerande, humaniserad, IgG1-monoklonal antikropp, som specifikt riktar sig mot protein nr 7 i familjen signalerande lymfocytaktiveringsmolekyler (SLAMF7). SLAMF7 uttrycks i hög grad på myelomceller, oberoende av cytogena avvikelser. SLAMF7 uttrycks också på NK-celler (naturliga mördarceller), normala plasmaceller och andra immunceller, inklusive vissa underuppsättningar av T-celler, monocyter, B-celler, makrofager och pDC:er (plasmacytoida dendritiska celler), men ses inte på normala solida vävnader eller hematopoetiska stamceller.

Elotuzumab aktiverar NK-cellerna direkt via både SLAMF7-signalvägen och Fc-receptorer och förstärker därmed anti-myelomaktiviteten *in vitro*. Elotuzumab riktar sig även mot SLAMF7 på myelomceller och genom interaktion med Fc-receptorer på specifika immunceller främjar avdödning av myelomceller genom NK-cellmedierad antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) och makrofagmedierad antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP). I icke-kliniska modeller visade elotuzumab synergistisk aktivitet i kombination med lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib.

Klinisk effekt och säkerhet

Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason (CA204004)

CA204004 är en randomiserad, öppen studie som genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten av Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason (E-Ld) hos patienter med multipelt myelom, som genomgått en till tre tidigare behandlingar. Alla patienter hade dokumenterad progression efter sin senaste behandling. Patienter som var refraktära mot lenalidomid uteslöts och 6 % av patienterna hade fått tidigare behandling med lenalidomid. Patienter var tvungna att återhämta sig efter transplantation i minst 12 veckor efter autolog stamcellstransplantation (SCT) och i 16 veckor efter allogena SCT. Patienter med hjärtamyloidos eller plasmacellsleukemi uteslöts från denna studie.

Kvalificerade patienter randomiserades i förhållandet 1:1 att få antingen Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason eller lenalidomid och dexametason (Ld). Behandling administrerades i 4-veckorscykler tills sjukdomen progredierade eller oacceptabel toxicitet uppstod. Elotuzumab 10 mg/kg kroppsvikt administrerades intravenöst varje vecka under de första 2 cyklerna och varannan vecka därefter. Före Empliciti-infusion, administrerades dexametason i uppdelad dos: en oral dos på 28 mg och en intravenös dos på 8 mg. I kontrollgruppen och vid veckor utan Empliciti, gavs dexametason 40 mg som en enstaka oral dos varje vecka. Lenalidomid 25 mg togs oralt en gång dagligen under de första 3 veckorna av varje cykel. Bedömning av tumörrespons utfördes var 4:e vecka.

Totalt 646 patienter randomiserades för att få behandling: 321 till Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason och 325 till lenalidomid och dexametason.

Demografiska data och ursprungsvärden var väl balanserade mellan de båda behandlingsgrupperna. Medianåldern var 66 år (från 37 till 91 år); 57 % av patienterna var äldre än 65 år. 60 % av patienterna var män; vita utgjorde 84 % av studiepopulationen, asiater 10 % och svarta 4 %. International Staging System (ISS) var I hos 43 %, II hos 32 % och III hos 21 % av patienterna. De cytogenetiska högriskskriterierna del17p och t(4;14) förekom hos 32 % respektive 9 % av patienterna. Medianantalet av tidigare behandlingar var 2. Trettiofem procent (35 %) av patienterna var refraktära (progression under eller inom 60 dagar efter sista behandlingen) och 65 % hade fått relaps (progression efter 60 dagar efter senaste behandling). Tidigare behandlingar inkluderade: stamcellstransplantation (55 %), bortezomib (70 %) melfalan (65 %), talidomid (48 %) och lenalidomid (6 %).

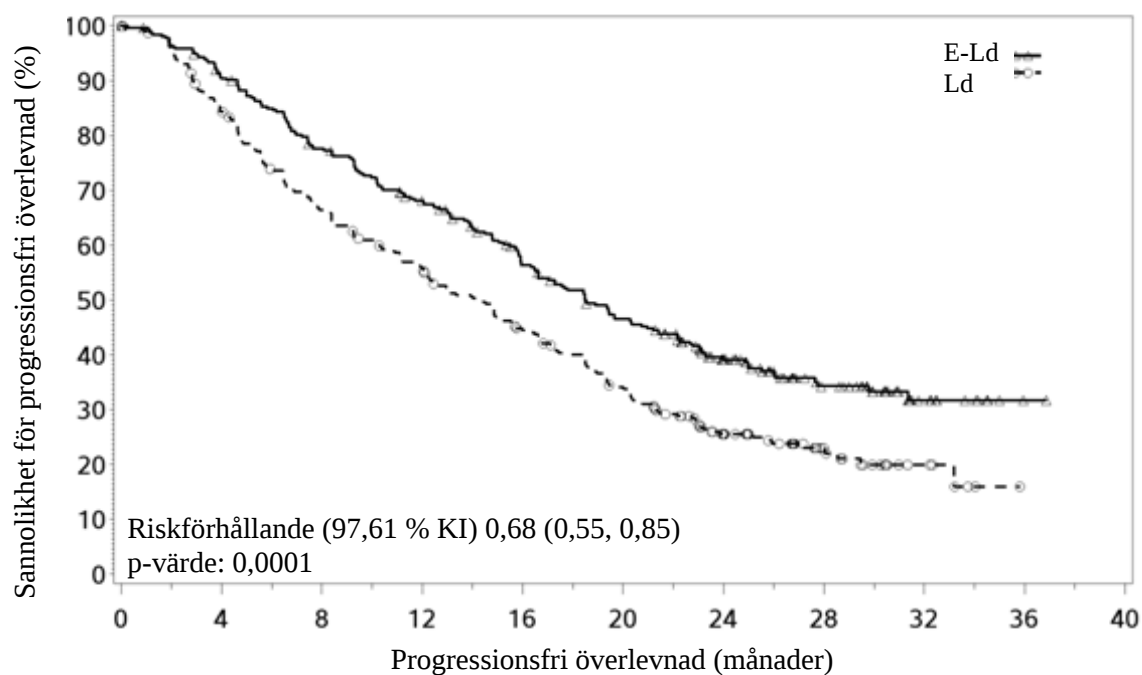
De primära effektmåten i denna studie, progressionsfri överlevnad (PFS), enligt bedömning av riskförhållandet, och den totala reponsesfrekvensen (ORR), fastställdes baserat på bedömningar som utförts av en blindad, oberoende granskningskommitté (IRC). Effektnesultatet anges i Tabell 8 och Figur 1. Medianantalet behandlingscykler var 19 för Empliciti-gruppen och 14 för jämförelsegruppen.

Total överlevnad (OS) var ett sekundärt effektmått med förplanerad final analys av OS som sker efter minst 427 dödsfall.

Tabell 8: CA204004 Effektnesultat

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Riskförhållande [97,61 % KI]	0,68 [0,55, 0,85]	
Stratifierat log-ranktest – p-värde ^a	0,0001	
1-års PFS-frekvens (%) [95 % KI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2-års PFS-frekvens (%) [95 % KI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3-års PFS-frekvens ^b (%) [95 % KI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Median PFS i månader [95 % KI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
Respons		
Total respons (ORR) ^c n (%) [95 % KI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
p-värde ^d	0,0002	
Fullständig respons (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Mycket god partiell respons (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Partiell respons (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinerad respons (CR + sCR + VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Total överlevnad ^g		
Risikförhållande [95,4 % KI]	0,82 [0,68, 1,00]	
Stratifierat log-ranktest – p-värde	0,0408 ^h	
Median total överlevnad (OS) i månader [95 % KI]	48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]
^a	p-värde baserat på log-ranktest som stratifierats avseende B2 mikroglobuliner (< 3,5 mg/l kontra ≥ 3,5 mg/l), antal tidigare behandlingslinjer (1 kontra 2 eller 3), och tidigare immunmodulatorisk behandling (ingen kontra tidigare enbart talidomid kontra andra).	
^b	En förspecificerad analys för 3 års PFS-frekvens, utfördes baserad på en minsta uppföljningstid på 33 månader.	
^c	Kriterierna enligt den europeiska gruppen för blod- och benmärgstransplantation (EBMT).	
^d	p-värde baserat på Cochran-Mantel-Haenszel chitvå-test, som stratifierats avseende B2 mikroglobuliner (< 3,5 mg/l kontra ≥ 3,5 mg/l), antal tidigare behandlingslinjer (1 kontra 2 eller 3), och tidigare immunmodulatorisk behandling (ingen kontra tidigare enbart talidomid kontra andra).	
^e	Fullständig respons (CR) + stringent fullständig respons (sCR).	
^f	Fullständiga responsfrekvenser i Empliciti-gruppen kan underskattas då elotuzumab monoklonal antikropp interfererar med analyser som immunfixering och serumproteinelektrofores.	
^g	En förspecificerad final analys för total överlevnad (OS), utfördes på minst 427 dödsfall, baserad på en minsta uppföljningstid på 70,6 månader.	
^h	Den finala analysen av OS uppfyllde den protokollspecificerade gränsen för statistisk signifikans (p ≤ 0,046).	
KI: konfidensintervall		

Figur 1: CA204004 Progressionsfri överlevnad

Antal patienter i riskzonen

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

Förbättringar i PFS sågs i samtliga undergrupper, oavsett ålder (< 65 kontra ≥ 65), riskstatus, närvaro eller frånvaro av de cytogenetiska kriterierna del17p eller t(4;14), ISS-stadium, antal tidigare behandlingar, tidigare exponering för immunmodulatoriska läkemedel, tidigare exponering för bortezomib, relapsande eller refraktärt tillstånd, eller njurfunktion såsom visas i Tabell 9.

Tabell 9: CA204004 Effektnät för delmängder

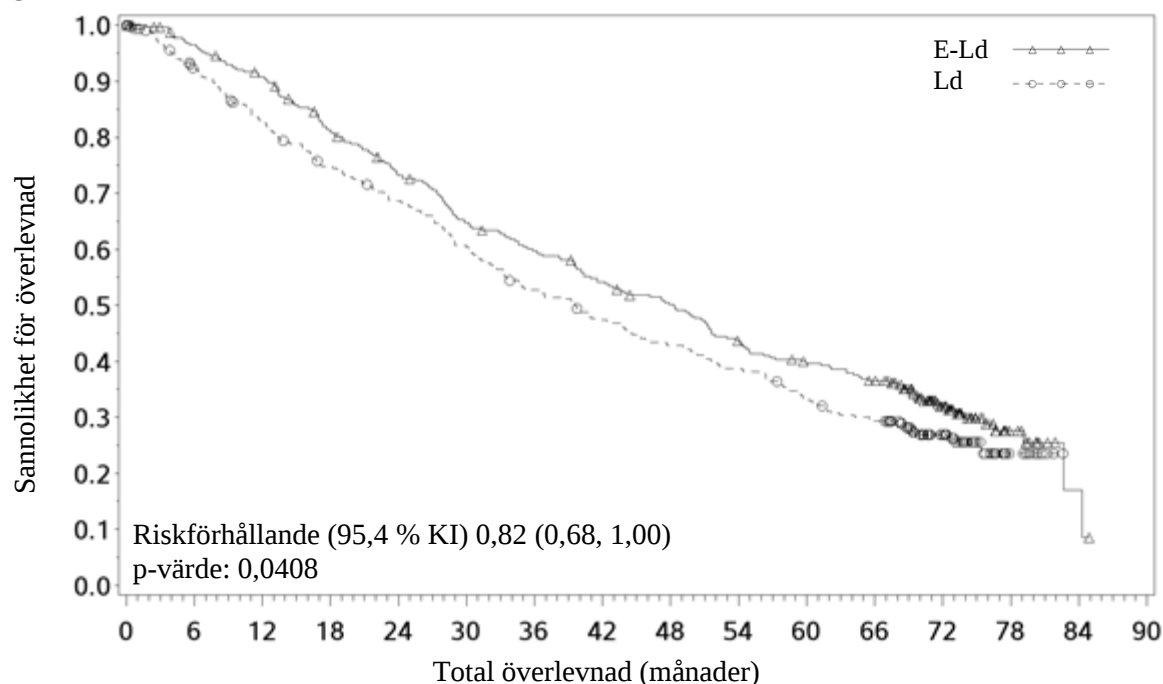
Beskrivning av delmängd	E-Ld N = 321 Median PFS (månader) [95 % KI]	Ld N = 325 Median PFS (månader) [95 % KI]	Risikförhållande [95 % KI]
Ålder			
< 65 år	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 år	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Risikfaktorer			
Hög risk	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Standardrisk	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Cytogenetisk kategori			
Närvaro av del17p	19,6 [15,8, NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
Frånvaro av del17p	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
Närvaro av t(4;14)	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
Frånvaro av t(4;14)	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]
ISS-stadium			
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]

Beskrivning av delmängd	E-Ld N = 321 Median PFS (månader) [95 % KI]	Ld N = 325 Median PFS (månader) [95 % KI]	Riskförhållande [95 % KI]
Tidigare behandlingar			
Antal tidigare behandlingar = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Antal tidigare behandlingar = 2 eller 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Tidigare talidomid-exponering	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Ingen tidigare immunmodulerande exponering	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Tidigare bortezomib-exponering	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Ingen tidigare bortezomib-exponering	21,4 [16,6, NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Terapisvar			
Relaps	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Refraktär	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Njurfunktion			
Ursprungsvärde CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Ursprungsvärde CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

De 1-, 2-, 3-, 4- och 5-åriga frekvenserna för total överlevnad vid behandling med Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason var 91 %, 73 %, 60 %, 50 % respektive 40 % jämfört med 83 %, 69 %, 53 %, 43 % respektive 33 % för behandling med lenalidomid och dexametason (se Figur 2).

Förplanerad final analys av OS utfördes efter 212 dödsfall i E-Ld gruppen och 225 dödsfall i Ld gruppen. Minsta uppföljningstid var 70,6 månader. En statistisk betydande fördel för OS observerades hos patienter i E-Ld gruppen jämfört med patienter i Ld gruppen. Median OS i E-Ld gruppen var 48,30 månader jämfört med 39,62 månader i Ld gruppen. Patienter i E-Ld gruppen hade en 18 % minskning av risken för dödsfall jämfört med de i Ld gruppen (Riskförhållande = 0,82; 95,4 % KI: 0,68, 1,00; p-värde = 0,0408). Se Tabell 8 och Figur 2.

Figur 2: CA204004 Total överlevnad



Antal patienter i riskzonen

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 i kombination med pomalidomid och dexametason (CA204125)

CA204125 är en randomiserad, öppen-studie som genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten av Empliciti i kombination med pomalidomid och dexametason (E-Pd) hos patienter med refraktärt eller relapserande och refraktärt multipelt myelom, som har genomgått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och proteasomhämmare och har uppvisat sjukdomsprogression inom 60 dagar från den sista givna behandlingen. Patienterna var refraktära om de uppnått progression inom 60 dagars behandling med lenalidomid och proteasomhämmare eller inom 60 dagar från den sista givna behandlingen, eller relapserande och refraktära om de hade uppnått åtminstone ett partiellt svar på tidigare behandling med lenalidomid och proteasomhämmare men progredierat inom 6 månader och utvecklat en progressiv sjukdom inom 60 dagar efter den sista givna behandlingen. Patienter med perifer neuropati av grad 2 eller högre exkluderades från kliniska prövningar med E-Pd.

Totalt 117 patienter randomiserades i förhållandet 1:1: 60 med elotuzumab i kombination med pomalidomid och dexametason (E-Pd) och 57 med pomalidomid och dexametason (Pd). Behandling administrerades i 4-veckorscykler (28-dagarscykler) tills sjukdomen progredierade eller oacceptabel toxicitet uppstod. Elotuzumab 10 mg/kg kroppsvikt administrerades intravenöst varje vecka under de första 2 cyklerna och 20 mg/kg kroppsvikt var fjärde vecka därefter.

Dexametason administrerades på dag 1, 8, 15 och 22 av varje cykel. Under veckor med Empliciti infusion administrerades dexametason innan Empliciti som delad dos: patienter ≤ 75 år fick 28 mg som oral dos och 8 mg intravenöst, och patienter > 75 år fick 8 mg som oral dos och 8 mg intravenöst. Under veckor utan Empliciti infusion och i kontrollgruppen, administrerades dexametason till patienter ≤ 75 år som 40 mg oral dos och till patienter > 75 år som 20 mg oral dos. Bedömning av tumörrespons utfördes var fjärde vecka.

Demografiska data och ursprungsvärden var väl balanserade mellan de båda behandlingsgrupperna. Medianåldern var 67 år (från 36 till 81 år); 62 % av patienterna var äldre än 65 år. 57 % av patienterna var män; vita utgjorde 77 % av studiepopulationen, asiater 21 % och svarta 1 %. International Staging System (ISS) var I hos 50 %, II hos 38 % och III hos 12 % av patienterna. De kromosomala abnormaliteterna som bestämts med hjälp av FISH-test av del(17p), t(4;14) och t(14;16) förekom hos 5 %, 11 % respektive 7 % av patienterna. Elva (9,4 %) av patienterna hade högrisk myelom. Medianantalet av tidigare behandlingar var 3. Åttiosju procent (87 %) av patienterna var refraktära

mot lenalidomid, 80 % var refraktära mot proteasomhämmare och 70 % var refraktära mot både lenalidomid och proteasomhämmare. Tidigare behandlingar inkluderade: stamcellstransplantation (55 %), bortezomib (100 %), lenalidomid (99 %), cyklofosamid (66 %), melfalan (63 %), karfilzomib (21 %), ixazomib (6 %) och daratumumab (3 %).

Medianantalet behandlingscykler var 9 för E-Pd gruppen och 5 för Pd gruppen.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt av prövaren enligt modifierade diagnoskriterier från Internationella Myelomarbetsgruppen (IMWG). Medianen av progressionsfri överlevnad med ITT analys var 10,25 månader (95 % KI: 5,59, icke uppskattningsbar (NE)) i E-Pd gruppen och 4,67 månader (95 % KI: 2,83, 7,16) i Pd gruppen. Progressionsfri överlevnad och den totala responsfrekvensen (ORR) bedömdes också av en blindad, oberoende granskningskommitté (IRC).

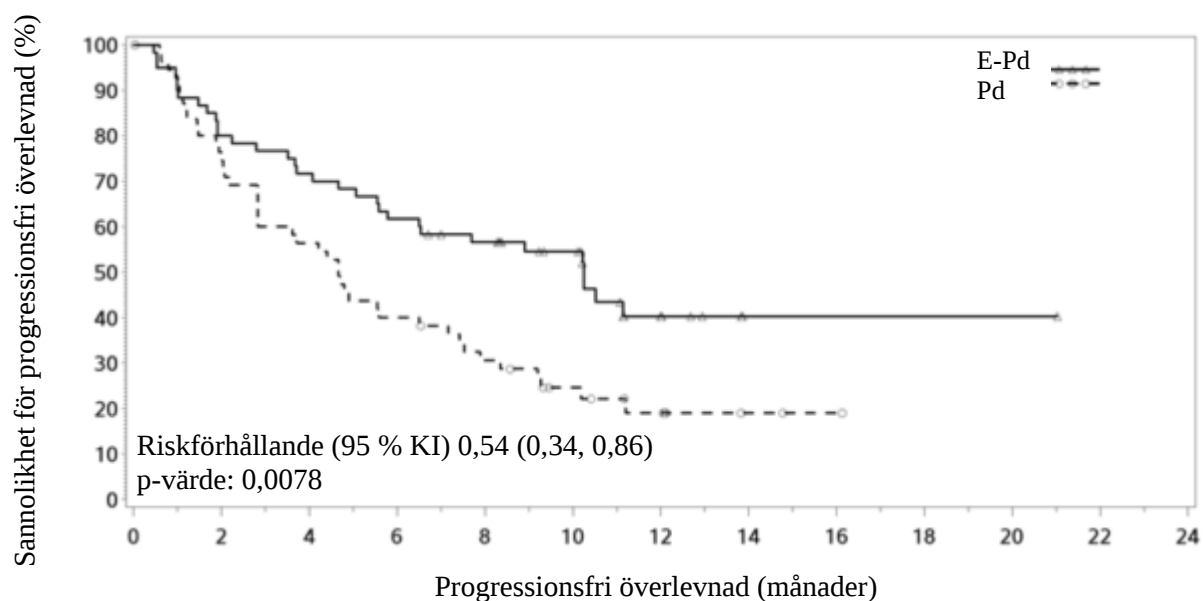
Resultaten av progressionsfri överlevnad från prövaren och den blindade, oberoende granskningskommittén (IRC) finns summerade i Tabell 10 (minsta uppföljningstid 9,1 månader). Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad från prövaren visas i Figur 3.

Tabell 10: CA204125 Progressionsfri överlevnad och total respons

	Prövarbedömd		IRC-bedömd ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Risikförhållande [95 % KI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
Stratifierat log-ranktest: p-värde ^a	0,0078		0,0043	
Median PFS i månader [95 % KI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83, 7,62]
Respons				
Total respons (ORR) ^b n (%) [95 % KI]	32 (53,3) [40,0, 66,3]	15 (26,3) [15,5, 39,7]	35 (58,3) [44,9, 70,9]	14 (24,6) [14,1, 37,8]
p-värde ^c	0,0029		0,0002	
Fullständig respons (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Mycket god partiell respons (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Partiell respons (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinerad respons (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

- ^a p-värde baserat på log ranktest som stratifierats avseende sjukdomsstadie vid studie start (International Staging System I-II kontra III) och antal tidigare behandlingslinjer (2-3 kontra ≥ 4) vid randomisering.
- ^b modifierade diagnoskriterier från Internationella Myelomarbetsgruppen (IMWG).
- ^c p-värde baserat på Cochran-Mantel-Haenszel chitvå-test, som stratifierats avseende sjukdomsstadie vid studie start (International Staging System I-II kontra III) och antal tidigare behandlingslinjer (2-3 kontra ≥ 4) vid randomisering.
- ^d Fullständig respons (CR) + stringent fullständig respons (sCR).
- ^e Fullständiga responsfrekvenser i Eliciti-gruppen kan underskattas då elotuzumab monoklonal antikropp interfererar med analyser som immunfixering och serumproteinelektrofores.
- ^f IRC-bedömning utfördes post-hoc. NE: icke uppskattningsbar

Figur 3: CA204125 Progressionsfri överlevnad enligt prövaren



Antal patienter i riskzonen

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

Progressionsfri överlevnad med ITT enligt prövarens bedömning evaluerades i flertalet subgrupper inklusive ålder (< 65 kontra ≥ 65 år), ras, ISS-stadium, tidigare behandlingar, transplanterade, riskkategori, ECOG-status, kreatinin clearance och cytogenetiska abnormaliteter. Oberoende av vilken subgrupp som analyserades, var progressionsfri överlevnad generellt överensstämmande med vad som observerats i ITT populationen för behandlingsgrupperna. Emellertid ska resultaten tolkas med försiktighet då bedömningen av effektens stringens inom de olika subgrupperna försvårades av det begränsade antalet patienter som var inkluderade i de olika subgrupperna.

Total överlevnad var ett viktigt sekundärt effektmått i denna studie. En förplanerad final analys av total överlevnad (OS) utfördes efter att minst 78 dödsfall inträffat. Minsta uppföljningstid var 45,0 månader. Resultaten för total överlevnad (OS) vid final analys uppnådde statistisk signifikans. En signifikant längre total överlevnad (OS) observerades hos patienter i E-Pd-gruppen jämfört med patienter i Pd-gruppen (Riskförhållande = 0,59; 95 % KI: 0,37, 0,93; p-värde 0,0217), vilket representerar 41 % lägre risk för dödsfall. Effektnresultaten anges i Tabell 11 och Figur 4.

Tabell 11: CA204125 Resultat för total överlevnad (OS)

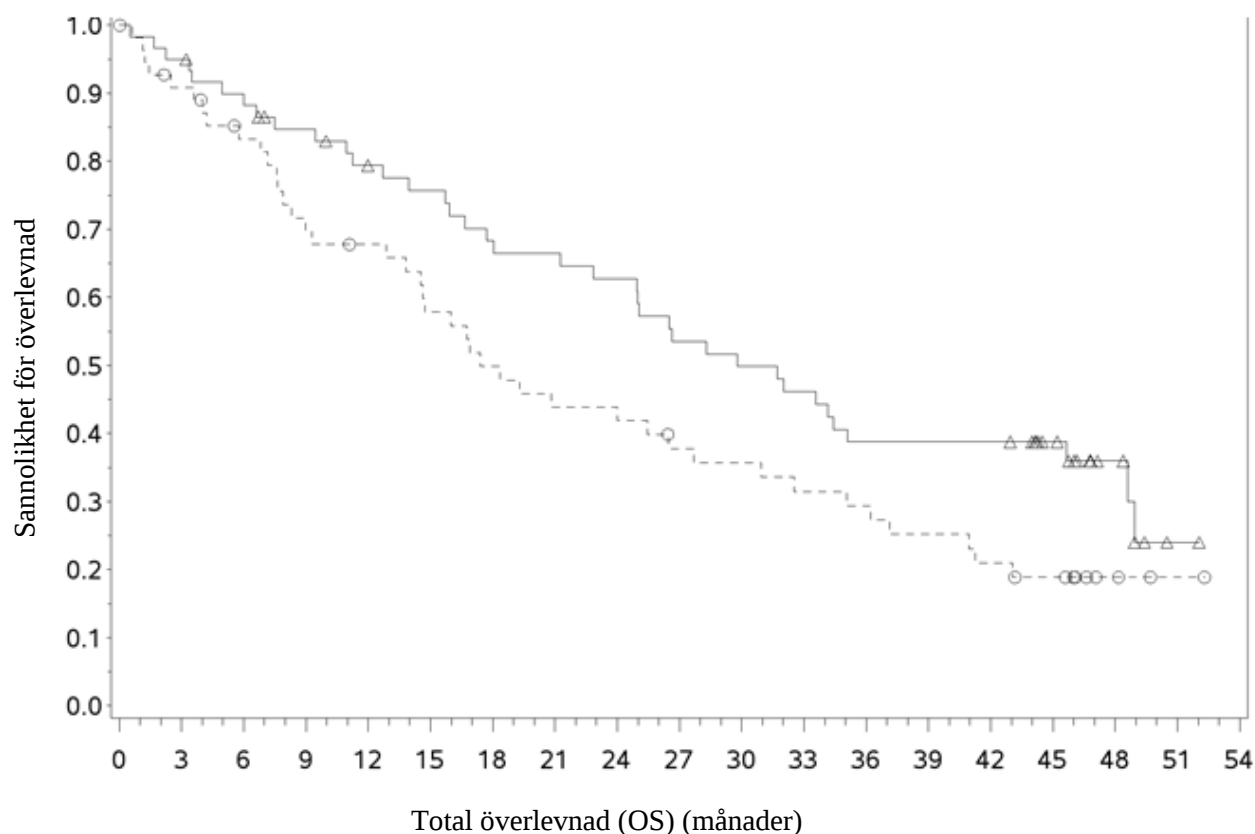
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Total överlevnad (OS)**		
Riskförhållande [95 % KI]	0,59 [0,37, 0,93]	
Stratifierat log-ranktest – p-värde*	0,0217***	
Median total överlevnad (OS) i månader [95 % KI]	29,80 [22,87, 45,67]	17,41 [13,83, 27,70]

* p-värde baserat på log ranktest som stratifierats avseende sjukdomsstadie vid studiestart (International Staging System I-II kontra III) och antal tidigare behandlingslinjer (2-3 kontra ≥ 4) vid randomisering.

** En förspecifierad final analys av total överlevnad (OS), utfördes på minst 78 dödsfall (minsta uppföljningstid på 45,0 månader).

*** Den finala analysen av total överlevnad (OS) korsade den förbestämda alfa-gränsen för statistisk signifikans ($p \leq 0,05$) liksom den stringenta nivån 0,05.

Figur 4: CA204125 Total överlevnad (OS)



—△— E-Pd (händelser: 37/60), median och 95 % KI: 29,80 (22,87, 45,67)
 ---○--- Pd (händelser: 41/57), median och 95 % KI: 17,41 (13,83, 27,70)
 E-Pd kontra Pd - riskförhållande och 95 % KI: 0,59 (0,37, 0,93)
 80 % KI 0,59 (0,44, 0,79), p-värde: 0,0217

Justerad alfanivå = 0,2.

Symboler representerar censurerade observationer.

Stratifierat avseende sjukdomsstadie vid studiestart (International Staging System I-II kontra III) och antal tidigare behandlingslinjer (2-3 kontra ≥ 4) vid randomisering.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att framlägga studieresultat för alla undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) hos elotuzumab studerades hos patienter med multipelt myelom. Elotuzumab uppvisar icke-linjär PK med minskad clearance vid ökad dos inom dosintervallet 0,5-20 mg/kg kroppsvikt.

Absorption

Elotuzumab tillförs intravenöst och är därför omedelbart och fullständigt biotillgängligt.

Distribution

Det geometriska medelvärdet för distributionsvolymen av elotuzumab vid rekommenderad doseringsregim i kombination med lenalidomid/dexametason eller pomalidomid/dexametason vid steady state är 5,7 L (variationskoefficient (CV): 23 %) respektive 5,6 L (CV: 21 %).

Biotransformation

Den metaboliska vägen för elotuzumab har inte beskrivits. Som en IgG monoklonal antikropp förväntas elotuzumab brytas ned till små peptider och aminosyror via kataboliska processer.

Eliminering

Det geometriska medelvärdet för fullständig clearance av elotuzumab 10 mg/kg kroppsvikt (i kombination med lenalidomid och dexametason) är 0,194 l/dygn (CV: 62,9 %). När elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason eller i kombination med pomalidomid och dexametason sätts ut, kommer koncentrationen av elotuzumab vid 3 månader att minska till ca 3 % (ca 97 % wash-out uppskattat utifrån 5 halveringstider) av populationens postulerade maximala steady-state serumkoncentration.

Särskilda populationer

En farmakokinetisk populationsanalys, med användning av data från 440 patienter, visade att clearance av elotuzumab ökar med ökande kroppsvikt, vilket stödjer en viktbaserad dosering. Den farmakokinetiska populationsanalysen antyder att följande faktorer inte hade någon viktig klinisk effekt på clearance av elotuzumab: ålder, kön, ras, ursprungsvärde av laktatdehydrogenas (LDH), albumin, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion, och samtidig administrering med lenalidomid/dexametason eller pomalidomid/dexametason. Målmedierad clearance av elotuzumab ökade med högre M-komponentkoncentration i serum.

Nedsatt njurfunktion

En öppen studie (CA204007) utvärderade farmakokinetiken av elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason hos patienter med multipelt myelom med varierande grad av nedsatt njurfunktion (klassificerad med värden på CrCl). Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av elotuzumab utvärderades hos patienter med normal njurfunktion (CrCl > 90 ml/min; N = 8), allvarligt nedsatt njurfunktion som inte kräver dialys (CrCl <30 ml/min; N = 9), eller terminal, dialyskrävande njursvikt (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av elotuzumab upptäcktes mellan patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (med och utan dialys) och patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Empliciti är en IgG1-monoklonal antikropp, som huvudsakligen elimineras med katabolism. Således är det inte sannolikt att nedsatt leverfunktion påverkar dess clearance. Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance av Empliciti utvärderades i farmakokinetiska populationsanalyser av patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (TB ≤ ULN och ASAT > ULN eller TB < 1 to 1.5 × ULN och oavsett ASAT; N = 33). Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av Empliciti påträffades mellan patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Empliciti har inte studerats hos patienter med måttligt (TB > 1.5 till 3 × ULN och oavsett ASAT) eller allvarligt (TB > 3 × ULN och oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elotuzumab känner endast igen humant SLAMF7-protein. Eftersom elotuzumab inte känner igen icke-humana former av SLAMF7-protein, är säkerhetsdata från djurstudier *in vivo* irrelevanta. Av samma orsak finns inga karcinogenitetsdata tillgängliga för elotuzumab hos djur, och inga fertilitets- och embryo-fostertoxicitetsstudier har utförts. Icke-klinisk säkerhetsinformation består främst av begränsade *in vitro* humancell-/vävnadstudier, där inga säkerhetsresultat identifierades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Efter beredning och spädning

Den beredda lösningen ska omedelbart överföras från injektionsflaskan till infusionspåsen.

Den beredda och utspädda lösningen har visats vara kemiskt och fysikaliskt hållbar för användning i 24 timmar vid 2°C-8°C och skyddad mot ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte överskrida 24 timmar vid 2°C-8°C, skyddad från ljus. Den beredda eller utspädda lösningen får ej frysas. Infusionslösningen kan förvaras i högst 8 timmar av totalt 24 timmar vid 20°C-25°C och rumsbelysning. Denna 8-timmarsperiod ska inkludera den tid det tar att tillföra produkten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning eller spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av typ I glas, innehållande antingen 300 mg eller 400 mg elotuzumab, försluten med en grå butylpropp och förseglad med en krympkapsyl i aluminium med ett avtagbart lock av polypropen. Färgen på det avtagbara locket är benvit för 300 mg och blå för 400 mg. Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beräkning av dosen

Beräkna dosen (mg) och bestäm antalet injektionsflaskor som behövs för dosen (10 mg/kg eller 20 mg/kg), baserat på kroppsvikt. Mer än en injektionsflaska med Empliciti kan behövas för att ge patienten den totala dosen.

- Den totala elotuzumab-dosen i mg är lika med patientens kroppsvikt i kg multiplicerat med dosen elotuzumab (10 eller 20 mg/kg, se avsnitt 4.2).

Beredning av injektionsflaskor

Bered varje injektionsflaska med Empliciti aseptiskt med en spruta av lämplig storlek och en 18G eller tunnare nål, såsom visas i Tabell 12. Ett lätt mottryck kan upplevas under tillsättandet av vatten för injektionsvätskor, vilket betraktas som normalt.

Tabell 12: Beredningsanvisningar

Styrka	Mängd vatten för injektionsvätskor som krävs för beredning	Slutlig volym av beredd Empliciti i injektionsflaskan (inklusive volym som undanträngts av den fasta kakan)	Koncentration efter beredning
300 mg injektionsflaska	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg injektionsflaska	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Håll flaskan upprätt och virvla runt lösningen genom att rotera flaskan för att lösa upp den frystorkade kakan. Vänd sedan injektionsflaskan upp och ned några gånger för att lösa upp allt pulver som kan finnas i övre delen av injektionsflaskan eller proppen. Undvik kraftig omrörning, SKAKA INTE. Det frystorkade pulvret bör lösas upp på mindre än 10 minuter.

När de återstående fasta partiklarna är helt upplösta, ska den beredda lösningen stå i 5–10 minuter. Den beredda lösningen är färglös till svagt gul, och klar till kraftigt opaliserande. Empliciti ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Använd inte lösningen om partiklar eller missfärgning upptäcks.

Beredning av lösning för infusion

Den beredda lösningen ska spädas med injektionsvätska, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 % för att uppnå den finala koncentrationen av infusionen inom intervallet 1 mg/ml och 6 mg/ml. Volymen av infusionsvätskan, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 %, ska anpassas så att den inte överskrider 5 ml/kg av kroppsvikten vid någon given dos Empliciti.

Beräkna volymen (ml) injektionsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 %) som behövs för att bereda infusionsvätskan till patienten.

Dra upp den volym som behövs för den beräknade dosen från varje injektionsflaska, som mest 16 ml från injektionsflaskan på 400 mg och 12 ml från injektionsflaskan på 300 mg. Varje injektionsflaska innehåller en liten överfyllning för att säkerställa tillräckligt med extraherbar volym.

Överför den samlade volymen från alla injektionsflaskor som behövs enligt den beräknade dosen för patienten, till en enda infusionspåse av polyvinylklorid eller polyolefin innehållande den beräknade volymen injektionsvätska. Blanda försiktigt infusionsvätskan genom manuell rotation. Skaka inte.

Empliciti används endast för engångsbruk. Släng överbliven lösning som är kvar i injektionsflaskorna.

Administrering

Hela Empliciti-infusionen ska administreras med ett infusionsset och ett sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (med porstorlek 0,2-1,2 µm) och med användning av en automatisk infusionspump.

Empliciti-infusionen är kompatibel med:

- PVC- och polyolefinbehållare
- PVC-infusionsset
- in-line filter av polyetersulfon och nylon med porstorlekar mellan 0,2 µm och 1,2 µm.

Empliciti ska påbörjas med en infusionshastighet på 0,5 ml/min för 10 mg/kg kroppsvikt dos och 3 ml/min för 20 mg/kg kroppsvikt dos. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten ökas

stegvis, såsom beskrivs i Tabell 3 och 4 (se avsnitt 4.2 Administreringsätt). Den maximala infusionshastigheten ska inte överstiga 5 ml/min.

Empliciti infusionsvätska ska användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte överskrida 24 timmar vid 2°C–8°C, skyddad från ljus. Den beredda eller utspädda lösningen får ej frysas. Infusionslösningen kan förvaras i högst 8 timmar av totalt 24 timmar vid 20°C–25°C och rumsbelysning. Denna 8-timmarsperiod ska inkludera den tid det tar att tillföra produkten.

Destruktion

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 maj 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 17 december 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Empliciti 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
elotuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg elotuzumab.
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80 (E433). Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1088/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift har godtagits.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Empliciti 300 mg pulver till koncentrat
elotuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg elotuzumab.
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: sackaros, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80 (E433). Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 mg pulver till koncentrat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
i.v.-användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1088/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift har godtagits.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Empliciti 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
elotuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg elotuzumab.
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80 (E433). Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1088/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift har godtagits.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Empliciti 400 mg pulver till koncentrat
elotuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg elotuzumab.
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: sackaros, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80 (E433). Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

400 mg pulver till koncentrat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
i.v.-användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1088/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift har godtagits.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Empliciti 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Empliciti 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

elotuzumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Empliciti är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Empliciti
3. Hur du använder Empliciti
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Empliciti ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Empliciti är och vad det används för

Empliciti innehåller det verksamma ämnet elotuzumab, som är en monoklonal antikropp, en typ av protein som utformats för att känna igen och fästa vid ett specifikt målämne i kroppen. Elotuzumab fäster vid ett målprotein som kallas SLAMF7. SLAMF7 finns i stora mängder på ytan av multipelt myelom-celler och på vissa celler i immunförsvaret (naturliga mördarceller). När elotuzumab binder till SLAMF7 på multipelt myelom-cellerna eller de naturliga mördarcellerna stimulerar det immunförsvaret att attackera och förstöra multipelt myelom-cellerna.

Empliciti används för att behandla multipelt myelom (cancer i benmärgen) hos vuxna. Empliciti kommer att ges till dig tillsammans med lenalidomid och dexametason eller tillsammans med pomalidomid och dexametason. Myelom är en cancer i en typ av vita blodkroppar som kallas plasmaceller. Dessa celler delar sig okontrollerat och samlas i benmärgen. Detta leder till skador på skelettet och njurarna.

Empliciti används om din cancer inte har svarat på tidigare behandling eller har kommit tillbaka efter ett visst antal tidigare behandlingar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Empliciti

Använd inte Empliciti

- om du är allergisk mot elotuzumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar"). Tala med din läkare om du inte är säker.

Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterad reaktion

Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av de infusionsrelaterade reaktioner som anges överst i avsnitt 4. Dessa biverkningar uppträder främst under eller efter infusionen av den första dosen. Du kommer att övervakas för tecken på sådana effekter under och efter infusionen.

Beroende på de infusionsrelaterade reaktionernas svårighetsgrad, kan du behöva ytterligare behandling för att förhindra komplikationer och minska dina symtom, eller så kan Empliciti-infusionen avbrytas. När symtomen försvinner eller förbättras, kan infusionen fortsätta lite långsammare och ökas gradvis om symtomen inte återkommer. Din läkare kan besluta att inte fortsätta Empliciti-behandlingen om du har en kraftig infusionsrelaterad reaktion.

Före varje infusion av Empliciti, kommer du att få läkemedel för att minska infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 3 "Hur man använder Empliciti, läkemedel som ges före varje infusion").

Innan behandlingen med Empliciti påbörjas, måste du även läsa avsnittet varningar och försiktighet i bipacksedeln till alla läkemedel som tas i kombination med Empliciti, för att få information rörande dessa läkemedel. När lenalidomid används, måste du vara särskilt uppmärksam på graviditetstestning och nödvändigheten att använda preventivmedel (se "Graviditet och amning" i detta avsnitt).

Barn och ungdomar

Empliciti rekommenderas inte för användning hos barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Empliciti

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Kvinnor som använder Empliciti

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda Empliciti om du är gravid, såvida inte din läkare uttryckligen rekommenderar detta. Det är okänt vilken effekt Empliciti har på gravida kvinnor eller om det kan skada det ofödda barnet.

- Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda effektivt preventivmedel under tiden du behandlas med Empliciti och under 120 dagar efter avslutad behandling.
- Tala om för din läkare om du blir gravid medan du använder Empliciti.

När Empliciti ges i kombination med lenalidomid eller pomalidomid, måste du följa programmet för förebyggande av graviditet för lenalidomid respektive pomalidomid (se bipacksedeln för lenalidomid eller pomalidomid). **Lenalidomid och pomalidomid förväntas skada foster.**

Det är inte känt om elotuzumab passerar över till bröstmjolk eller om det är någon risk för barn som ammas. Elotuzumab kommer att ges i kombination med lenalidomid eller pomalidomid och amning ska avbrytas på grund av användning av lenalidomid eller pomalidomid.

Män som använder Empliciti

Du ska använda kondom under tiden du behandlas med Empliciti och i 180 dagar efter avslutad behandling för att säkerställa att din partner inte blir gravid.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte sannolikt att Empliciti påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du får en infusionsrelaterad reaktion (feber, köldrysningar, högt blodtryck, se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"), ska du emellertid inte köra bil, cykla eller använda maskiner tills reaktionen försvinner.

Empliciti innehåller natrium

Tala om för din läkare om du ordinerats en saltfattig kost (med lågt natriuminnehåll) innan du behandlas med Empliciti. Detta läkemedel innehåller 3,92 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt /bordssalt) per injektionsflaska på 300 mg, eller 5,23 mg natrium per injektionsflaska på 400 mg. Det motsvarar 0,2 % respektive 0,3 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för en vuxen.

3. Hur du använder Empliciti

Hur mycket Empliciti som ges

Mängden Empliciti du får kommer att beräknas baserat på din kroppsvikt.

Hur Empliciti ges

Du får Empliciti under överinseende av erfaren sjukvårdspersonal. Det kommer att ges via en ven (intravenöst) som dropp (infusion) under flera timmar.

Empliciti tas i behandlingscykler som varar i 28 dagar (4 veckor), i kombination med andra läkemedel som används för att behandla multipelt myelom.

När det ges i kombination med lenalidomid och dexametason, ska Empliciti användas som följer:

- I cykel 1 och 2 en gång varje vecka på dag 1, 8, 15 och 22.
- I cykel 3 och senare en gång varannan vecka på dag 1 och 15.

När det ges i kombination med pomalidomid och dexametason, ska Empliciti användas som följer:

- I cykel 1 och 2, en gång varje vecka på dag 1, 8, 15 och 22.
- I cykel 3 och senare, en gång var fjärde vecka på dag 1.

Din läkare kommer att behandla dig med Empliciti så länge sjukdomen förbättras eller är stabil och biverkningarna är tolererbara.

Läkemedel som ges före varje infusion

Du måste få följande läkemedel före varje infusion av Empliciti, för att hjälpa till att minska eventuella infusionsrelaterade reaktioner:

- läkemedel för att minska en allergisk reaktion (en antihistamin)
- läkemedel för att minska inflammation (dexametason)
- läkemedel för att reducera smärta och feber (paracetamol)

Om du missar en dos av Empliciti

Empliciti används i kombination med andra läkemedel för multipelt myelom. Om något av läkemedlen i behandlingen fördröjs, avbryts, eller sätts ut, bestämmer din läkare hur din behandling ska fortsätta.

Om du får för mycket Empliciti

Eftersom Empliciti ges till dig av sjukvårdspersonal, är det osannolikt att du får för mycket. I det osannolika fallet av en överdos, kommer din läkare att övervaka dig för att utesluta biverkningar.

Om du slutar att använda Empliciti

Om din behandling med Empliciti stoppas kan detta avbryta läkemedlets effekt. Avsluta inte behandlingen om du inte har diskuterat detta med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera detta med dig och kommer att förklara riskerna och nyttan med behandlingen.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med elotuzumab:

Infusionsrelaterade reaktioner

Behandling med Empliciti har förknippats med infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"). **Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du inte mår bra under infusionen.** Nedan visas en lista över typiska symtom i samband med infusionsrelaterade reaktioner:

- Feber
- Frossa
- Högt blodtryck

Andra symtom kan också förekomma. Din läkare kan överväga att minska infusionshastigheten av Empliciti eller att avbryta den för att hantera dessa symtom.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer)

- Feber
- Halsont
- Lunginflammation
- Viktminskning
- Lågt antal vita blodkroppar
- Hosta
- Förkylning
- Huvudvärk
- Diarré
- Trötthets- eller svaghetskänsla

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Bröstmärta
- Blodproppar i venerna (trombos)
- Smärtsamma hudutslag med blåsor (bältros, zona)
- Nattliga svettningar
- Humörsvängningar
- Minskad känslighet, speciellt i huden
- Allergiska reaktioner (överkänslighet)
- Smärta i munnen/svalget/ont i halsen

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Plötslig, livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)

Berätta omedelbart för din läkare om du får någon av de biverkningar som anges ovan. Försök inte att behandla dina symtom med andra läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om detta läkemedels säkerhet.

5. Hur Empliciti ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter beredning, ska den beredda lösningen omedelbart överföras från injektionsflaskan till infusionspåsen.

Efter spädning måste infusionen slutföras inom 24 timmar efter beredning. Läkemedlet ska användas omedelbart. Om infusionslösningen inte används omedelbart, kan den förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande föreskrifter.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är elotuzumab.
Varje injektionsflaska med pulver innehåller 300 mg eller 400 mg elotuzumab.
Efter beredning innehåller varje ml koncentrat 25 mg elotuzumab.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är sackaros, natriumcitrat (se avsnitt 2 "Empliciti innehåller natrium"), citronsyramonohydrat och polysorbat 80 (E433).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Empliciti pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat) är en vit till benvit, hel eller sönderdelad kaka, i en glasflaska.

Empliciti finns i förpackningar som innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av Empliciti**Beräkning av dosen**

Beräkna dosen (mg) och bestäm antalet injektionsflaskor som behövs för dosen (10 mg/kg eller 20 mg/kg), baserat på kroppsvikt. Mer än en injektionsflaska med Empliciti kan behövas för att ge patienten den totala dosen.

- Den totala elotuzumab-dosen i mg är lika med patientens kroppsvikt i kg multiplicerat med dosen elotuzumab (10 eller 20 mg/kg).

Beredning av injektionsflaskor

Bered varje injektionsflaska med Empliciti aseptiskt med en spruta av lämplig storlek och en 18G eller tunnare nål, såsom visas i Tabell 1. Ett lätt mottryck kan upplevas under tillsättandet av vatten för injektionsvätskor, vilket betraktas som normalt.

Tabell 1: Beredningsanvisningar

Styrka	Mängd vatten för injektionsvätskor som krävs för beredning	Slutlig volym av beredd Empliciti i injektionsflaskan	Koncentration efter beredning
300 mg injektionsflaska	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg injektionsflaska	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Håll flaskan upprätt och virvla runt lösningen genom att rotera flaskan för att lösa upp den frystorkade kakan. Vänd sedan injektionsflaskan upp och ned några gånger för att lösa upp allt pulver som kan finnas i övre delen av injektionsflaskan eller proppen. Undvik kraftig omrörning, SKAKA INTE. Det frystorkade pulvret bör lösas upp på mindre än 10 minuter.

När de återstående fasta partiklarna är helt upplösta, ska den färdigberedda lösningen stå i 5–10 minuter. Den beredda lösningen är färglös till svagt gul, och klar till kraftigt opaliserande. Empliciti

ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Använd inte lösningen om partiklar eller missfärgning upptäcks.

Beredning av lösning för infusion

Den beredda lösningen ska spädas med injektionsvätska, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 % för att uppnå den finala koncentrationen av infusionen inom intervallet 1 mg/ml och 6 mg/ml. Volymen av infusionsvätskan, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 %, ska anpassas så att den inte överskrider 5 ml/kg av kroppsvikten vid någon given dos Empliciti.

Beräkna volymen (ml) injektionsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 %) som behövs för att bereda infusionsvätskan till patienten.

Dra upp den volym som behövs för den beräknade dosen från varje injektionsflaska, som mest 16 ml från injektionsflaskan på 400 mg och 12 ml från injektionsflaskan på 300 mg. Varje injektionsflaska innehåller en liten överfyllning för att säkerställa tillräckligt med extraherbar volym.

Överför den samlade volymen från alla injektionsflaskor som behövs enligt den beräknade dosen för patienten, till en enda infusionspåse av polyvinylklorid eller polyolefin innehållande den beräknade volymen injektionsvätska. Blanda försiktigt infusionsvätskan genom manuell rotation. Skaka inte.

Empliciti används endast för engångsbruk. Släng överbliven lösning som är kvar i injektionsflaskorna.

Administrering

Hela Empliciti-infusionen ska administreras med ett infusionsset och ett sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (med porstorlek 0,2-1,2 µm) och med användning av en automatisk infusionspump.

Empliciti-infusionen är kompatibel med:

- PVC- och polyolefinbehållare
- PVC-infusionsset
- in-line filter av polyetersulfon och nylon med porstorlekar mellan 0,2 µm och 1,2 µm.

Infusionshastighet för Empliciti 10 mg/kg kroppsvikt

Empliciti vid 10 mg/kg kroppsvikt dosering ska påbörjas med en infusionshastighet på 0,5 ml/min. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten ökas stegvis, såsom beskrivs i Tabell 2. Den maximala infusionshastigheten ska inte överstiga 5 ml/min.

Tabell 2: Infusionshastighet för Empliciti 10 mg/kg kroppsvikt

Cykel 1, dos 1		Cykel 1, dos 2		Cykel 1, dos 3 och 4 och alla efterföljande cykler
Tidsintervall	Infusions- hastighet	Tidsintervall	Infusions- hastighet	Infusionshastighet
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*	-	-	

* Fortsätt med denna hastighet tills infusion är slutförd.

Infusionshastighet för Empliciti 20 mg/kg kroppsvikt

Empliciti vid 20 mg/kg kroppsvikt dosering ska påbörjas med en infusionshastighet på 3 ml/min. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten ökas stegvis, såsom beskrivs i Tabell 3. Den maximala infusionshastigheten ska inte överstiga 5 ml/min.

För patienter där infusionshastigheten har ökat till 5 ml/min vid doseringen 10 mg/kg kroppsvikt måste infusionshastigheten minska till 3 ml/min vid första infusionen av doseringen 20 mg/kg kroppsvikt.

Tabell 3: Infusionshastighet för Empliciti 20 mg/kg kroppsvikt

Dos 1		Dos 2 och alla efterföljande doser
Tidsintervall	Infusionshastighet	Infusionshastighet
0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Fortsätt med denna hastighet tills infusionen är slutförd.

Empliciti-infusionsvätska ska användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte överskrida 24 timmar vid 2°C–8°C, skyddad från ljus. Den beredda eller utspädda lösningen får ej frysas. Infusionslösningen kan förvaras i högst 8 timmar av totalt 24 timmar vid 20°C–25°C och rumsbelysning. Denna 8-timmarsperiod ska inkludera den tid det tar att tillföra produkten.

Destruktion

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.