

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Empliciti 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
Empliciti 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Empliciti 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 300 mg elotuzumaba*.

Empliciti 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica praška sadrži 400 mg elotuzumaba.

Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg elotuzumaba.

* Elotuzumab se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama NS0.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak je bijel do bjelkast cjelovit ili razlomljeni kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Empliciti je indiciran u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Empliciti je indiciran u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s relapsirajućim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje dvije terapije, uključujući lenalidomid i inhibitor proteasoma, i koji su kod posljednje terapije doživjeli progresiju bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju elotuzumabom trebaju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

Premedikacija u svrhu prevencije od reakcija na infuziju

Bolesnicima se 45 – 90 minuta prije infuzije lijeka Empliciti mora primijeniti sljedeća premedikacija (vidjeti dio 4.4):

- Deksametazon 8 mg intravenski
- Blokator H1 receptora: difenhidramin (25 – 50 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalentni blokator H1 receptora.
- Blokator H2 receptora: ranitidin (50 mg intravenski ili 150 mg peroralno) ili ekvivalentni blokator H2 receptora.
- Paracetamol (650 – 1000 mg peroralno).

Zbrinjavanje reakcije na infuziju

Ako se tijekom primjene lijeka Empliciti pojavi reakcija na infuziju ≥ 2 . stupnja, infuzija se mora privremeno prekinuti. Nakon što se reakcija ublaži do ≤ 1 . stupnja, primjenu lijeka Empliciti treba ponovno započeti brzinom od 0,5 ml/min, koja se može postupno povećavati za 0,5 ml/min svakih 30 minuta sukladno podnošljivosti do brzine pri kojoj se pojavila reakcija na infuziju. Ako se reakcija na infuziju ne povrati, brzina infuzije može se nastaviti povećavati (vidjeti Tablice 3 i 4).

U bolesnika u kojih se razvije reakcija na infuziju potrebno je kontrolirati vitalne znakove svakih 30 minuta tijekom 2 sata nakon završetka infuzije lijeka Empliciti. Ako se reakcija na infuziju ponovno pojavi, infuzija lijeka Empliciti mora se prekinuti i ne smije se ponovno započeti tog dana (vidjeti dio 4.4). Vrlo teške reakcije na infuziju (≥ 3 . stupnja) mogu zahtijevati trajnu obustavu terapije lijekom Empliciti i hitno liječenje.

Doziranje kod primjene s lenalidomidom i deksametazonom

Svaki ciklus liječenja traje 28 dana; vidjeti Tablicu 1 za raspored doziranja.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Preporučena doza lijeka Empliciti je 10 mg/kg tjelesne težine intravenski; tijekom prva dva ciklusa liječenja primjenjuje se svaki tjedan, tj. 1., 8., 15. i 22. dana, a nakon toga svaka 2 tjedna, tj. 1. i 15. dana.

Preporučena doza lenalidomida je 25 mg peroralno jedanput na dan od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, a primjenjuje se najmanje 2 sata nakon infuzije lijeka Empliciti kada se ona daje isti dan.

Deksametazon se primjenjuje na sljedeći način:

- Onih dana kada se primjenjuje i Empliciti, tj. 1., 8., 15. i 22. dana ponavljajućih 28-dnevnih ciklusa, deksametazon treba davati peroralno u dozi od 28 mg jedanput na dan 3 – 24 sata prije primjene lijeka Empliciti te intravenski u dozi od 8 mg 45 – 90 minuta prije primjene lijeka Empliciti.
- Onih dana kada se Empliciti ne primjenjuje, a predviđena je primjena doze deksametazona (8. i 22. dan 3. i svih sljedećih ciklusa), deksametazon treba davati peroralno u dozi od 40 mg.

Tablica 1: Preporučeni raspored doziranja lijeka Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom

Ciklus	1. i 2. 28-dnevni ciklus				3. i svi sljedeći 28-dnevni ciklusi			
Dan ciklusa	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Premedikacija	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg tjelesne težine) intravenski	10.	10.	10.	10.	10.		10.	
Lenalidomid (25 mg) peroralno	1. – 21. dan				1. – 21. dan			
Deksametazon (mg) peroralno	28	28	28	28	28	40	28	40
Dan ciklusa	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

Za više informacija o lenalidomidu i deksametazonu pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka.

Doziranje kod primjene s pomalidomidom i deksametazonom

Svaki ciklus liječenja traje 28 dana; vidjeti Tablicu 2 za raspored doziranja.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Preporučena doza lijeka Empliciti tijekom prva dva ciklusa liječenja iznosi 10 mg/kg tjelesne težine intravenski i primjenjuje se svaki tjedan, tj. 1., 8., 15. i 22. dana, a nakon toga iznosi 20 mg/kg tjelesne težine i primjenjuje se 1. dana svakog ciklusa liječenja.

Preporučena doza pomalidomida je 4 mg peroralno jedanput na dan od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, a primjenjuje se najmanje 2 sata nakon infuzije lijeka Empliciti kada se ona daje isti dan.

Primjena deksametazona u odraslih osoba u dobi od ≤ 75 godina i onih u dobi od > 75 godina

- Onih dana kada se primjenjuje i Empliciti, bolesnicima u dobi od ≤ 75 godina deksametazon treba dati peroralno u dozi od 28 mg 3 i 24 sata prije primjene lijeka Empliciti te intravenski u dozi od 8 mg 45 – 90 minuta prije primjene lijeka Empliciti, dok bolesnicima u dobi od > 75 godina deksametazon treba dati peroralno u dozi od 8 mg 3 i 24 sata prije primjene lijeka Empliciti te intravenski u dozi od 8 mg 45 i 90 minuta prije primjene lijeka Empliciti.
- Onih dana kada se Empliciti ne primjenjuje, a predviđena je primjena doze deksametazona (8., 15. i 22. dan 3. i svih sljedećih ciklusa), bolesnicima u dobi od ≤ 75 godina deksametazon treba davati peroralno u dozi od 40 mg, a onima u dobi od > 75 godina peroralno u dozi od 20 mg.

Tablica 2: Preporučeni raspored doziranja lijeka Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom

Ciklus	1. i 2. 28-dnevni ciklus				3. i svi sljedeći 28-dnevni ciklusi				
	Dan ciklusa	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikacija	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg tjelesne težine) intravenski	10	10	10	10	20				
Pomalidomid (4 mg) peroralno	1. – 21. dan				1. – 21. dan				
Deksametazon (mg) intravenski	8	8	8	8	8				
Deksametazon (mg) peroralno u bolesnika u dobi od ≤ 75 godina	28	28	28	28	28	40	40	40	
Deksametazon (mg) peroralno u bolesnika u dobi od > 75 godina	8	8	8	8	8	20	20	20	
Dan ciklusa	1	8	15	22	1	8	15	22	

Za više informacija o lenalidomidu i deksametazonu pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka.

Za upute o brzini infuzije vidjeti odlomak "Način primjene" u nastavku teksta.

Odgoda, privremeni prekid ili trajna obustava primjene

Ako se primjena doze jednog lijeka u sklopu režima odgodi, privremeno prekine ili trajno obustavi, liječenje drugim lijekovima može se nastaviti sukladno rasporedu. Međutim, ako se odgodi ili trajno obustavi peroralna ili intravenska primjena deksametazona, primjena lijeka Empliciti mora se temeljiti na kliničkoj procjeni (npr. riziku od preosjetljivosti) (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Empliciti u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2). Podaci o djelotvornosti i sigurnosti lijeka Empliciti u bolesnika u dobi od ≥ 85 godina vrlo su ograničeni. Doza deksametazona u kombinaciji s pomalidomidom prilagođava se prema dobi. Vidjeti prethodni odlomak o primjeni deksametazona u odraslih osoba u dobi od ≤ 75 godina i onih u dobi od > 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Empliciti u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] = 60 – 89 ml/min), umjerenim (CrCl = 30 – 59 ml/min) ili teškim (CrCl < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, kao ni u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Empliciti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin ≤ gornje granice normale [GGN] te aspartat aminotransferaza [AST] > GGN ili ukupni bilirubin < 1 do 1,5 × GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Empliciti se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin > 1,5 do 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim (ukupni bilirubin > 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Empliciti u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju multiplog mijeloma.

Način primjene

Empliciti je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Brzina infuzije lijeka Empliciti 10 mg/kg tjelesne težine

Infuzija rekonstituirane i razrijeđene otopine mora se započeti brzinom od 0,5 ml/min. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, njezina se brzina može postupno povećavati na način opisan u Tablici 3. Najveća brzina infuzije ne smije premašiti 5 ml/min.

Tablica 3: Brzina infuzije lijeka Empliciti 10 mg/kg tjelesne težine

1. ciklus, 1. doza		1. ciklus, 2. doza		1. ciklus, 3. i 4. doza i svi sljedeći ciklusi
Vremenski interval	Brzina	Vremenski interval	Brzina	Brzina
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*	-	-	

* Nastaviti primjenu tom brzinom sve do završetka infuzije.

Brzina infuzije lijeka Empliciti 20 mg/kg tjelesne težine

Primjena rekonstituirane i razrijeđene otopine mora se započeti brzinom od 3 ml/min. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, njezina se brzina može postupno povećavati na način opisan u Tablici 4. Najveća brzina infuzije ne smije premašiti 5 ml/min.

U bolesnika kojima je brzina infuzije pri liječenju dozom od 10 mg/kg tjelesne težine povećana na 5 ml/min ta se brzina mora smanjiti na 3 ml/min pri prvoj infuziji doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

Tablica 4: Brzina infuzije lijeka Empliciti 20 mg/kg tjelesne težine

1. doza		2. doza i sve sljedeće doze
Vremenski interval	Brzina	Brzina
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Nastaviti primjenu tom brzinom sve do završetka infuzije.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka Empliciti prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prije početka liječenja moraju se proučiti sažeci opisa svojstava lijeka za lenalidomid, pomalidomid i deksametazon, koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Empliciti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju

U bolesnika liječenih elotuzumabom prijavljene su reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima se prije infuzije lijeka Empliciti mora primijeniti premedikacija koja se sastoji od deksametazona, blokatora H1 receptora, blokatora H2 receptora i paracetamola (vidjeti odlomak "Premedikacija" u dijelu 4.2). Stopa reakcija na infuziju bila je mnogo veća u bolesnika koji nisu primili premedikaciju.

Ako bilo koji simptom reakcije na infuziju dosegne stupanj ≥ 2 , infuzija lijeka Empliciti mora se privremeno prekinuti te se moraju uvesti odgovarajuće medicinske i potporne mjere. Potrebno je kontrolirati vitalne znakove svakih 30 minuta tijekom 2 sata nakon završetka infuzije lijeka Empliciti. Nakon što se reakcija povuče (simptomi ≤ 1 . stupnja), primjena lijeka Empliciti može se ponovno započeti početnom brzinom infuzije od 0,5 ml/min. Ako se simptomi ne povrate, brzina infuzije može se postupno povećavati svakih 30 minuta do najviše 5 ml/min (vidjeti odlomak "Način primjene" u dijelu 4.2).

Vrlo teške reakcije na infuziju mogu zahtijevati trajan prekid terapije lijekom Empliciti i hitno liječenje. Bolesnici s blagim ili umjerenim reakcijama na infuziju mogu primati Empliciti smanjenom brzinom infuzije i uz strogi nadzor (vidjeti odlomak "Način primjene" u dijelu 4.2).

Uvjeti za primjenu lijekova koji se koriste s lijekom Empliciti

Budući da se Empliciti koristi u kombinaciji s drugim lijekovima, uvjeti koji se odnose na primjenu tih lijekova vrijede i za kombiniranu terapiju. Prije početka terapije moraju se proučiti sažeci opisa svojstava lijeka svih drugih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Empliciti.

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s multiplim mijelomom, incidencija svih infekcija, uključujući pneumoniju, bila je viša u bolesnika liječenih lijekom Empliciti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati, a infekcije zbrinuti standardnim liječenjem.

Druge primarne zloćudne bolesti

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom, u kojem se liječenje lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom uspoređivalo s liječenjem lenalidomidom i deksametazonom (CA204004), incidencija drugih primarnih zloćudnih bolesti, osobito solidnih tumora i nemelanomskih oblika raka kože, bila je viša u bolesnika liječenih lijekom Empliciti (vidjeti dio 4.8). Poznato je da su druge primarne zloćudne bolesti povezane s izlaganjem lenalidomidu, koje je bilo dugotrajnije u bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom nego u onih liječenih lenalidomidom i deksametazonom. Stopa hematoloških zloćudnih bolesti bila je jednaka u obje liječene skupine. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja drugih primarnih zloćudnih bolesti.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 3,92 mg natrija po dozi od 300 mg po bočici odnosno 5,23 mg natrija po dozi od 400 mg po bočici, što odgovara 0,2% odnosno 0,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija. Budući da je Empliciti humanizirano monoklonsko protutijelo, ne očekuje se da će ga metabolizirati enzimi citokroma P450 (CYP) niti drugi enzimi koji metaboliziraju lijekove. Ne očekuje se ni da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana istodobno primijenjenim lijekovima utjecati na farmakokinetiku lijeka Empliciti.

Testovi elektroforeze serumskih proteina (engl. *serum protein electrophoresis*, SPEP) i imunofiksacije u serumu mogu u bolesnika s mijelomom detektirati lijek Empliciti, što može utjecati na točnu klasifikaciju odgovora. Prisutnost elotuzumaba u serumu bolesnika mogla bi uzrokovati maleni pik u ranoj gama regiji kod SPEP-a, odnosno IgGk kod imunofiksacije u serumu. Ta interferencija može utjecati na određivanje potpunog odgovora i potencijalno relapsa nakon potpunog odgovora u bolesnika s mijelomskim proteinom IgG kapa.

U slučaju detekcije dodatnih pikova kod imunofiksacije u serumu, potrebno je isključiti mogućnost biklonske gamapatije.

Prije početka liječenja moraju se proučiti sažeci opisa svojstava lijeka za lenalidomid, pomalidomid i deksametazon, koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Empliciti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Empliciti se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje elotuzumabom. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i još 120 dana nakon liječenja.

Bolesnici muškog spola moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom i još 180 dana nakon liječenja ako im je partnerica trudna ili je žena reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom elotuzumaba tijekom trudnoće u ljudi. Elotuzumab će se primjenjivati u kombinaciji s lenalidomidom, koji je kontraindiciran tijekom trudnoće. Zbog nedostatka odgovarajućeg životinjskog modela nema podataka o reproduktivnoj toksičnosti u životinja. Empliciti se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje elotuzumabom.

Prije početka terapije moraju se proučiti sažeci opisa svojstava lijeka svih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Empliciti. Kada se Empliciti koristi s lenalidomidom ili pomalidomidom, postoji rizik od oštećenja ploda, uključujući teške i po život opasne prirođene mane u ljudi povezane s primjenom tih lijekova, te je potrebno pridržavati se zahtjeva za sprječavanje trudnoće, koji uključuju testiranje na trudnoću i kontracepciju. Lenalidomid i pomalidomid prisutni su u krvi i spermi bolesnika koji ih primaju. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za više informacija o zahtjevima koji se odnose na kontracepciju zbog prisutnosti lijeka u spermi i prijenosa spermom. Bolesnici koji primaju Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom ili pomalidomidom moraju se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće kod primjene lenalidomida odnosno pomalidomida.

Dojenje

Ne očekuje se izlučivanje elotuzumaba u majčino mlijeko. Elotuzumab će se primjenjivati u kombinaciji s lenalidomidom ili pomalidomidom, te se dojenje mora prekinuti zbog primjene lenalidomida ili pomalidomida.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak elotuzumaba na plodnost. Stoga je učinak elotuzumaba na plodnost muškaraca i žena nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na prijavljene nuspojave, ne očekuje se da će Empliciti utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima u kojih se pojave reakcije na infuziju treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocijenjeni su objedinjeni podaci o sigurnosti elotuzumaba prikupljeni u ukupno 682 bolesnika s multiplim mijelomom liječena elotuzumabom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (451 bolesnik), bortezomibom i deksametazonom (103 bolesnika) ili pomalidomidom i deksametazonom (128 bolesnika) u 8 kliničkih ispitivanja. Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (1. ili 2. stupnja).

Najozbiljnija nuspojava koja se može javiti tijekom liječenja elotuzumabom je pneumonija.

Najčešće nuspojave (koje su se javile u > 10% bolesnika) kod liječenja elotuzumabom bile su reakcije na infuziju, proljev, herpes zoster, nazofaringitis, kašalj, pneumonija, infekcija gornjih dišnih putova, limfopenija i smanjenje tjelesne težine.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u 682 bolesnika s multiplim mijelomom liječena elotuzumabom u 8 kliničkih ispitivanja prikazane su u Tablici 5.

Ove su nuspojave prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti pojavljivanja definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom padajuće ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom Empliciti

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Ukupna učestalost	Učestalost 3./4. stupnja
<i>Infekcije i infestacije</i>	Pneumonija ^a	Vrlo često	Često
	Herpes zoster ^b	Često	Manje često
	Infekcija gornjih dišnih putova	Vrlo često	Često
	Nazofaringitis	Vrlo često	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Limfopenija ^c	Vrlo često	Često
	Leukopenija	Često	Često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Anafilaktička reakcija	Manje često	Manje često
	Preosjetljivost	Često	Manje često
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Promjena raspoloženja	Često	Nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja	Vrlo često	Manje često
	Hipoestezija	Često	Manje često
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Duboka venska tromboza	Često	Često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Kašalj ^d	Vrlo često	Manje često
	Orofaringealna bol	Često	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Proljev	Vrlo često	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Noćno znojenje	Često	Nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Ukupna učestalost	Učestalost 3./4. stupnja
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Bol u prsištu	Često	Često
	Umor	Vrlo često	Često
	Pireksija	Vrlo često	Često
<i>Pretrage</i>	Smanjenje tjelesne težine	Vrlo često	Manje često
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Reakcija na infuziju	Često	Manje često

^a Pojam "pneumonija" obuhvaća sljedeće pojmove: pneumoniju, atipičnu pneumoniju, bronhopneumoniju, lobarnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, gljivičnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu virusom influence i pneumokoknu pneumoniju.

^b Pojam herpes zoster obuhvaća sljedeće pojmove: herpes zoster, oralni herpes, i infekciju virusom herpesa.

^c Pojam "limfopenija" uključuje sljedeće pojmove: limfopeniju i smanjen broj limfocita.

^d Pojam "kašalj" uključuje sljedeće pojmove: kašalj, produktivni kašalj i kašalj uzrokovan sindromom gornjih dišnih putova.

U Tablici 6 prikazane su stope nuspojava (svih stupnjeva i 3./4. stupnja) prilagođene za izloženost u ispitivanju CA204004, kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom u kojem se liječenje lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (N = 318) uspoređivalo s liječenjem lenalidomidom i deksametazonom (N = 317).

Tablica 6: CA204004 – Stope nuspojava prilagođene za izloženost u bolesnika liječenih lijekom Empliciti naspram onih liječenih lenalidomidom i deksametazonom [uključuje višestruko pojavljivanje u svih liječenih bolesnika]

	Empliciti + lenalidomid i deksametazon N = 318				Lenalidomid i deksametazon N = 317			
	Svi stupnjevi		3./4. stupanj		Svi stupnjevi		3./4. stupanj	
Nuspojava	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)
Proljev	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pireksija	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Umor	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Kašalj ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nazofaringitis	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infekcija gornjih dišnih putova	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Limfopenija ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Glavobolja	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonija ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopenija	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
Orofaringealna bol	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Smanjenje tjelesne težine	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Noćno znojenje	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-

	Empliciti + lenalidomid i deksametazon N = 318				Lenalidomid i deksametazon N = 317			
	Svi stupnjevi		3./4. stupanj		Svi stupnjevi		3./4. stupanj	
Nuspojava	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)
Bol u prsištu	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Duboka venska tromboza	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hipoestezija	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Promjena raspoloženja	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Preosjetljivost	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Pojam "kašalj" uključuje sljedeće pojmove: kašalj, produktivni kašalj i kašalj uzrokovan sindromom gornjih dišnih putova.

^b Pojam "limfopenija" uključuje sljedeće pojmove: limfopeniju i smanjen broj limfocita.

^c Pojam "pneumonija" obuhvaća sljedeće pojmove: pneumoniju, atipičnu pneumoniju, bronhopneumoniju, lobarnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, gljivičnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu virusom influence i pneumokoknu pneumoniju.

^d Pojam "herpes zoster" obuhvaća sljedeće pojmove: herpes zoster, oralni herpes i infekciju virusom herpesa.

U Tablici 7 prikazane su stope nuspojava (svih stupnjeva i 3./4. stupnja) prilagođene za izloženost u ispitivanju CA204125, kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom u kojem se liječenje lijekom Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (N = 60) uspoređivalo s liječenjem pomalidomidom i deksametazonom (N = 55).

Tablica 7: CA204125 – Stope nuspojava prilagođene za izloženost u bolesnika liječenih lijekom Empliciti naspram onih liječenih pomalidomidom i deksametazonom [uključuje višestruko pojavljivanje u svih liječenih bolesnika]

	Empliciti + pomalidomid i deksametazon N = 60				Pomalidomid i deksametazon N = 55			
	Svi stupnjevi		3./4. stupanj		Svi stupnjevi		3./4. stupanj	
Nuspojava	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)
Kašalj ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nazofaringitis	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infekcija gornjih dišnih putova	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopenija	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Limfopenija ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonija ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-

	Empliciti + pomalidomid i deksametazon N = 60				Pomalidomid i deksametazon N = 55			
	Svi stupnjevi		3./4. stupanj		Svi stupnjevi		3./4. stupanj	
Nuspojava	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)	Broj događaja	Stopa (stopa incidencije /100 bolesnik-godina)
Reakcija na infuziju	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Bol u prsištu	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Noćno znojenje	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hipoestezija	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Promjena raspoloženja	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Pojam "kašalj" uključuje sljedeće pojmove: kašalj, produktivni kašalj i kašalj uzrokovan sindromom gornjih dišnih putova.

^b Pojam "limfopenija" uključuje sljedeće pojmove: limfopeniju i smanjen broj limfocita.

^c Pojam "pneumonija" obuhvaća sljedeće pojmove: pneumoniju, atipičnu pneumoniju, bronhopneumoniju, lobarnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, gljivičnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu virusom influence i pneumokoknu pneumoniju.

^d Pojam "herpes zoster" obuhvaća sljedeće pojmove: herpes zoster, oralni herpes, infekciju virusom herpesa i oftalmički herpes zoster.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s multiplim mijelomom reakcije na infuziju prijavljene su u približno 10% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (N = 318) koji su primili premedikaciju te 3% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (N = 60) koji su primili premedikaciju (vidjeti dio 4.4). Stopa blagih do umjerenih reakcija na infuziju u bolesnika koji nisu primili premedikaciju bila je > 50%. Sve prijavljene reakcije na infuziju bile su ≤ 3. stupnja. Reakcije na infuziju 3. stupnja nastupile su u 1% bolesnika. Najčešći simptomi reakcije na infuziju u ispitivanju CA204004 uključivali su vrućicu, zimicu i hipertenziju. U 5% bolesnika je zbog reakcije na infuziju bilo potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Empliciti tijekom medijana od 25 minuta, dok je u 1% bolesnika primjena trajno obustavljena zbog reakcija na infuziju. Među bolesnicima koji su doživjeli reakciju na infuziju, u njih 70% (23/33) reakcija se javila tijekom prve doze. Sve reakcije na infuziju prijavljene u ispitivanju CA204125 nastupile su tijekom prvog ciklusa liječenja i bile su ≤ 2. stupnja težine.

Infekcije

Incidencija infekcija, uključujući pneumoniju, bila je viša u bolesnika liječenih lijekom Empliciti nego u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.4). U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom (CA204004), infekcije su prijavljene u 81,4% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (N = 318) te u 74,4% bolesnika u skupini koja je liječena lenalidomidom i deksametazonom (N = 317). Infekcije 3./4. stupnja primijećene su u 28% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom te 24,3% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom. Infekcije sa smrtnim ishodom nisu bile česte, a prijavljene su u 2,5% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom te u 2,2% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom. Incidencija pneumonije bila je viša u skupini liječenoj lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom nego u onoj koja je liječena lenalidomidom i deksametazonom (15,1% naspram 11,7%), a smrtni je ishod zabilježen u 0,6% odnosno 0% bolesnika.

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom (CA204125) infekcije su prijavljene u 65% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (N = 60) te u 65,5% bolesnika u skupini liječenoj pomalidomidom i deksametazonom (N = 55). Infekcije 3./4. stupnja primijećene su u 13,3% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom te 21,8% onih liječenih pomalidomidom i deksametazonom. Infekcije sa smrtnim ishodom (npr. infekcije 5. stupnja) prijavljene su u 5% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom te u 3,6% onih koji su liječeni pomalidomidom i deksametazonom.

Druge primarne zloćudne bolesti

Incidencija drugih primarnih zloćudnih bolesti bila je viša u bolesnika liječenih lijekom Empliciti nego u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.4). U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom (CA204004), invazivne druge primarne zloćudne bolesti prijavljene su u 6,9% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (N = 318) te 4,1% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom (N = 317). Poznato je da su druge primarne zloćudne bolesti povezane s izlaganjem lenalidomidu, koje je bilo dugotrajnije u bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom nego u onih liječenih lenalidomidom i deksametazonom. Stopa hematoloških zloćudnih bolesti bila je jednaka u obje liječene skupine (1,6%). Solidni tumori prijavljeni su u 2,5% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom te 1,9% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom. Nemelanomski oblici raka kože prijavljeni su u 3,1% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom te 1,6% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom.

U ispitivanju CA204125, druga primarna zloćudna bolest nije prijavljena ni u jednog bolesnika u skupini liječenoj lijekom Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (N = 60), dok je u skupini liječenoj pomalidomidom i deksametazonom (N = 55) prijavljen 1 slučaj (1,8%).

Duboka venska tromboza

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s multiplim mijelomom (CA204004), slučajevi duboke venske tromboze prijavljeni su u 7,2% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (N = 318) te 3,8% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom (N = 317). Među bolesnicima liječenima aspirinom, slučajevi duboke venske tromboze prijavljeni su u 4,1% bolesnika liječenih lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (E-Ld) te 1,4% onih koji su liječeni lenalidomidom i deksametazonom (Ld). Stope duboke venske tromboze primijećene u liječenim skupinama bile su slične u bolesnika koji su primali profilaksu heparinom niske molekularne težine (2,2% u obje liječene skupine), dok je među bolesnicima koji su primali antagonistie vitamina K iznosila 0% u bolesnika koji su liječeni E-Ld-om te 6,7% u onih koji su liječeni Ld-om.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, Empliciti može imati imunogeno djelovanje.

Od 390 bolesnika iz četiri klinička ispitivanja koji su liječeni lijekom Empliciti i u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na lijek, 72 bolesnika (18,5%) imala su pozitivan nalaz elektrokemiluminiscencijskog testa na protutijela na lijek nastala tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela pronađena su u 19 od 299 bolesnika u ispitivanju CA204004. U većine je bolesnika imunogenost nastupila u ranoj fazi liječenja, no bila je prolazna i povukla se nakon 2 – 4 mjeseca. Populacijska farmakokinetička analiza i analiza odgovora na izloženost lijeku nisu pružile jasne dokaze uzročne povezanosti između izmijenjene farmakokinetike, djelotvornosti ili profila toksičnosti i razvoja protutijela na lijek.

Od 53 bolesnika iz ispitivanja CA204125 koja su bila liječena lijekom Empliciti i u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na lijek, 19 bolesnika (36%) imalo je pozitivan nalaz elektrokemiluminiscencijskog testa na protutijela na lijek nastala tijekom liječenja, a 1 od njih imao je perzistentno pozitivan nalaz. U tih su se 19 bolesnika protutijela na lijek pojavila unutar prva 2 mjeseca nakon uvođenja lijeka Empliciti. U 18 (95%) od tih 19 bolesnika protutijela na lijek povukla su se unutar 2 – 3 mjeseca. Neutralizirajuća protutijela pronađena su u 2 od 53 bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U jednog je bolesnika prijavljeno predoziranje dozom elotuzumaba od 23,3 mg/kg tjelesne težine u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom. Bolesnik nije pokazivao nikakve simptome, nije mu bilo potrebno liječenje zbog predoziranja te je mogao nastaviti terapiju elotuzumabom.

U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka. ATK oznaka: L01FX08.

Mehanizam djelovanja

Elotuzumab je imunostimulirajuće humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje specifično ciljano djeluje na protein pod nazivom član 7 obitelji signalnih molekula za aktivaciju limfocita (engl. *signaling lymphocyte activation molecule family member 7*, SLAMF7). SLAMF7 se u velikoj mjeri eksprimira na stanicama multiplog mijeloma neovisno o citogenetskim abnormalnostima. SLAMF7 se također eksprimira i na prirodno ubilačkim (engl. *natural killer*, NK) stanicama, normalnim plazmatskim stanicama te drugim stanicama imunološkog sustava, uključujući neke podskupine T-stanica, monocite, B-stanice, makrofage i plazmacitoidne dendritične stanice (engl. *plasmacytoid dendritic cell*, pDC), ali nije prisutan na normalnim solidnim tkivima ni hematopoetskim matičnim stanicama.

Elotuzumab izravno aktivira NK stanice i kroz signalni put proteina SLAMF7 i kroz Fc receptore, čime pojačava aktivnost protiv mijeloma *in vitro*. Elotuzumab također ciljano djeluje na SLAMF7 na stanicama mijeloma te interakcijama s Fc receptorima na specifičnim imunskim stanicama pridonosi uništavanju stanica mijeloma putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) posredovane NK stanicama i stanične fagocitoze ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP) posredovane makrofagima. U nekliničkim je modelima elotuzumab ostvario sinergističko djelovanje u kombinaciji s lenalidomidom, pomalidomidom ili bortezomibom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (CA204004)

Ispitivanje CA204004 bilo je randomizirano otvoreno ispitivanje provedeno radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (E-Ld) u bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili jednu do tri terapije. Svi su bolesnici imali dokumentiranu progresiju bolesti nakon posljednje terapije. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici refraktorni na lenalidomid, a 6% bolesnika je prethodno bilo liječeno lenalidomidom. Bolesnici su se morali oporavljati nakon presađivanja tijekom najmanje 12 tjedana nakon presađivanja autolognih matičnih stanica te 16 tjedana nakon presađivanja alogenih matičnih stanica. U ovo ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa srčanom amiloidozom niti oni s leukemijom plazmatskih stanica.

Bolesnici koji su zadovoljavali uvjete za sudjelovanje u ispitivanju randomizirani su u omjeru 1:1 za primanje lijeka Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili za primanje

lenalidomida i deksametazona (Ld). Liječenje se primjenjivalo u 4-tjednim ciklusima do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Elotuzumab se primjenjivao u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaki tjedan tijekom prva 2 ciklusa, a zatim svaka 2 tjedna. Prije infuzije lijeka Empliciti, deksametazon se primjenjivao podijeljen u dvije doze: peroralnu dozu od 28 mg i intravensku dozu od 8 mg. U kontrolnoj skupini i u tjednima kada se nije primjenjivao Empliciti, deksametazon se davao u jednoj peroralnoj dozi od 40 mg na tjedan. Lenalidomid se primjenjivao u peroralnoj dozi od 25 mg jedanput na dan tijekom prva 3 tjedna svakog ciklusa. Odgovor tumora ocjenjivao se svaka 4 tjedna.

Ukupno je 646 bolesnika bilo randomizirano za primanje liječenja: 321 bolesnik za Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom te 325 bolesnika za lenalidomid i deksametazon.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene među liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon: 37 – 91); 57% bolesnika bilo je starije od 65 godina; 60% bolesnika bili su muškarci; bijelci su činili 84% ispitivane populacije, Azijati 10%, a crnci 4%. Stadij prema Međunarodnoj klasifikaciji za stupnjevanje bolesti (engl. *International Staging System, ISS*) bio je I u 43% bolesnika, II u 32% bolesnika te III u 21% bolesnika. Visokorizične citogenetske kategorije del17p i t(4;14) bile su prisutne u 32% odnosno 9% bolesnika. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 2. Trideset i pet posto (35%) bolesnika bilo je refraktorno (progresija tijekom ili unutar 60 dana od posljednje terapije), a 65% bolesnika doživjelo je relaps (progresija nakon 60 dana od posljednje terapije). Prethodne terapije uključivale su: presađivanje matičnih stanica (55%), bortezomib (70%), melfalan (65%), talidomid (48%) i lenalidomid (6%).

Primarne mjere ishoda u ovom ispitivanju – preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival, PFS*) ocijenjeno prema omjeru hazarda te stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate, ORR*) – određivale su se na temelju ocjena zaslijepljenog Neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee, IRC*). Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 8 i na Slici 1. Medijan broja ciklusa liječenja iznosio je 19 u skupini koja je primala Empliciti te 14 u usporednoj skupini.

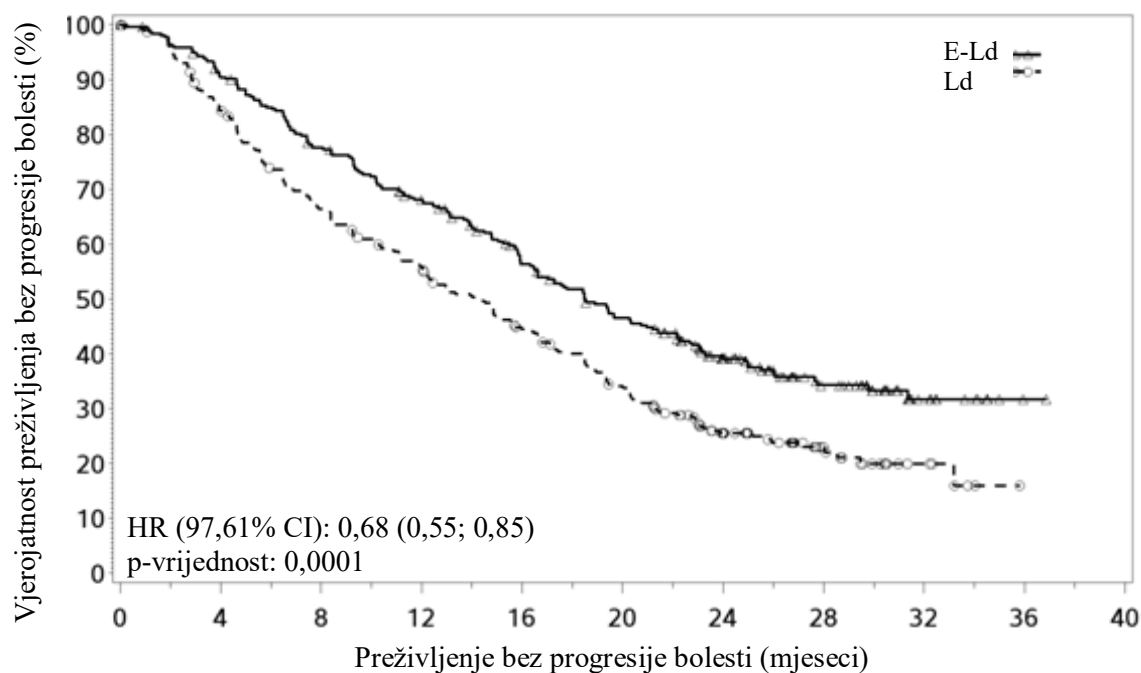
Ukupno preživljenje (eng. *overall survival OS*) bio je sekundarna mjera ishoda s unaprijed planiranom konačnom analizom OS nakon najmanje 427 smrtnih slučajeva.

Tablica 8: Rezultati za djelotvornost u Ispitivanju CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Omjer hazarda [97,61% CI]		0,68 [0,55; 0,85]
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa ^a		0,0001
1-godišnja stopa PFS-a (%) [95% CI]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
2-godišnja stopa PFS-a (%) [95% CI]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
3-godišnja stopa PFS-a ^b (%) [95% CI]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Medijan PFS-a u mjesecima [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]

		E-Ld N = 321	Ld N = 325
Odgovor			
Ukupan odgovor (ORR) ^e n (%)	[95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
	p-vrijednost ^d	0,0002	
Potpun odgovor (CR + sCR) ^e n (%)		14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) n (%)		91 (28,3)	67 (20,6)
Djelomičan odgovor (RR/PR) n (%)		147 (45,8)	122 (37,5)
Objedinjeni odgovori (CR+sCR+VGPR) n (%)		105 (32,7)	91 (28,0)
Ukupno preživljenje^g			
Omjer hazarda [95,4% CI]		0,82[0,68; 1,00]	
	p-vrijednost stratificiranog log-rang testa	0,0408 ^h	
Medijan OS-a u mjesecima [95% CI]		48,30[40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]
^a	p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema B2 mikroglobulinima (< 3,5 mg/l naspram ≥ 3,5 mg/l), broju prethodnih linija terapije (1 naspram 2 ili 3) i prethodnoj imunomodulacijskoj terapiji (bez terapije naspram prethodno samog talidomida naspram ostaloga).		
^b	Unaprijed specificirana analiza za 3-godišnju stopu PFS-a provedena je na temelju minimalnog vremena praćenja od 33 mjeseca.		
^c	Kriteriji Europske skupine za presađivanje krvi i koštane srži (engl. European Group for Blood and Marrow Transplantation).		
^d	p-vrijednost na temelju Cochran-Mantel-Haenzelova hi-kvadrat testa stratificiranog prema B2 mikroglobulinima (< 3,5 mg/l naspram ≥ 3,5 mg/l), broju prethodnih linija terapije (1 naspram 2 ili 3) i prethodnoj imunomodulacijskoj terapiji (bez terapije naspram prethodno samog talidomida naspram ostaloga).		
^e	Potpuni odgovor (engl. complete response, CR) + striktni potpuni odgovor (engl. stringent complete response, sCR).		
^f	Stope potpunog odgovora u skupini liječenoj lijekom Emliplici mogu biti podcijenjene zbog interferencije monoklonskog protutijela elotuzumaba s testom imunofiksacije i testom elektroforeze serumskih proteina.		
^g	Unaprijed specificirana konačna analiza za OS provedena je na najmanje 427 smrtnih slučajeva s minimalnim vremenom praćenja od 70,6 mjeseci.		
^h	Konačna analiza OS-a dosegla je protokolom specificiranu graničnu vrijednost OS-a za statistički značajnost (p ≤ 0,046).		
CI (engl. <i>confidence interval</i>): interval pouzdanosti			

Slika 1: Preživljenje bez progresije bolesti u ispitivanju CA204004



Broj ispitanika pod rizikom

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

Primijećena poboljšanja PFS-a bila su dosljedna u svim podskupinama, neovisno o dobi (< 65 naspram ≥ 65 godina), rizičnom statusu, prisutnosti ili odsutnosti citogenetskih kategorija del17p ili t(4;14), stadiju prema ISS klasifikaciji, broju prethodnih terapija, prethodnoj izloženosti imunomodulatorima, prethodnoj izloženosti bortezomibu, relapsnom ili refraktornom statusu ili funkciji bubrega, kao što je prikazano u Tablici 9.

Tablica 9: Rezultati za djelotvornost u podskupinama u ispitivanju CA204004

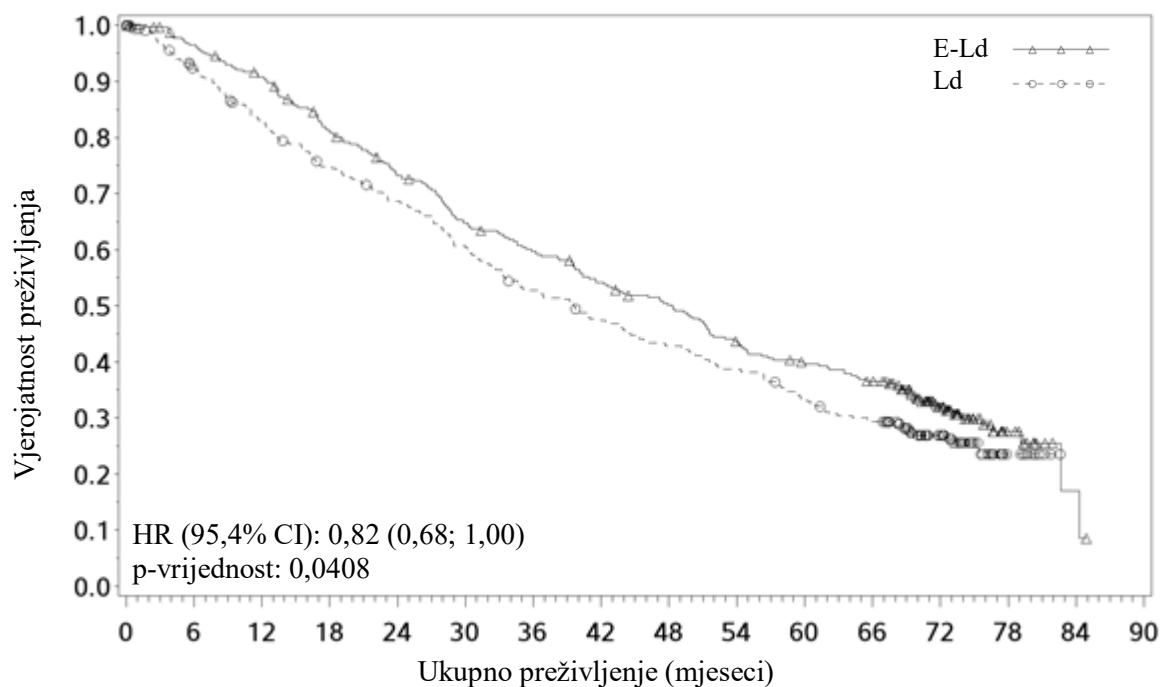
Opis podskupine	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Medijan PFS-a (mjeseci) [95% CI]	Medijan PFS-a (mjeseci) [95% CI]	
Dob			
< 65 godina	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 godina	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Faktori rizika			
Visok rizik	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Standardni rizik	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Citogenetska kategorija			
Prisutnost del17p	19,6 [15,8; NO]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Odsutnost del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Prisutnost t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Odsutnost t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Stadij prema ISS klasifikaciji			
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]

Opis podskupine	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Medijan PFS-a (mjeseci) [95% CI]	Medijan PFS-a (mjeseci) [95% CI]	
Prethodne terapije			
Broj linija prethodnih terapija = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Broj linija prethodnih terapija = 2 ili 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Prethodno izlaganje talidomidu	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Bez prethodnog izlaganja imunomodulatorima	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Prethodno izlaganje bortezomibu	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Bez prethodnog izlaganja bortezomibu	21,4 [16,6; NO]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Odgovor na terapiju			
Relapsni	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refraktorni	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Funkcija bubrega			
Početni CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Početni CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

1-godišnja, 2-godišnja, 3-godišnja, 4-godišnja i 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja uz liječenje lijekom Empliciti u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom iznosile su 91%, 73%, 60%, 50% odnosno 40% u usporedbi s 83%, 69%, 53%, 43% odnosno 33% uz liječenje lenalidomidom i deksametazonom (vidjeti Sliku 2).

Unaprijed planirana konačna analiza OS-a napravljena je nakon 212 smrtnih slučajeva u E-Ld skupini i 225 smrtnih slučajeva u Ld skupini. Minimalno vrijeme praćenja bilo je 70,6 mjeseci. Statistički značajna prednost u OS-u bila je primijećena u bolesnika u E-Ld skupini u usporedbi s Ld skupinom. Medijan OS-a u E-Ld skupini bio je 48,30 mjeseci u usporedbi s 39,62 mjeseca u Ld skupini. Bolesnici u E-Ld skupini imali su 18% smanjen rizik od smrti u usporedbi s onima u Ld skupini (HR = 0.82; 95.4% CI: 0.68, 1.00; p-value = 0.0408). Vidjeti tablicu 8 i sliku 2.

Slika 2: Ukupno preživljenje u ispitivanju CA204004



Broj ispitanika pod rizikom

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 u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (CA204125)

CA204125 je randomizirano otvoreno ispitivanje provedeno tako da ispita djelotvornost i sigurnost lijeka Empliciti u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (E-Pd) u bolesnika s refraktornim ili relapsirajućim multiplim mijelomom koji su prethodno primili barem dvije terapije lenalidomidom i inhibitorima proteasoma (PI) i koji imaju progresiju bolesti na dan ili unutar 60 dana nakon zadnje terapije. Bolesnici su imali refraktornu bolest ako je kod njih došlo do progresije na ili unutar 60 dana od terapije lenalidomidom i s PI, i na ili unutar 60 dana od posljednje terapije ili su imali relapsirajuću i refraktornu bolest ako su postigli najmanje djelomični odgovor na prethodno liječenje lenalidomidom i s PI, ali su progredirali unutar 6 mjeseci i razvili progresivnu bolest na ili unutar 60 dana nakon završetka posljednje terapije. U klinička ispitivanja kombinacije E-Pd nisu bili uključeni bolesnici s perifernom neuropatijom 2. ili višeg stupnja.

Ukupno je 117 bolesnika bilo randomizirano za liječenje (u omjeru 1:1): 60 za primanje elotuzumaba u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (E-Pd) i 57 za primanje pomalidomida i deksametazona (Pd). Liječenje se primjenjivalo u 4-tjednim ciklusima (28-dnevni ciklusi) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Elotuzumab se primjenjivao u intravenskoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaki tjedan tijekom prva 2 ciklusa, a zatim u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Deksametazon se primjenjivao 1., 8., 15. i 22. dana svakog ciklusa. U tjednima kada se nije primjenjivala infuzija lijeka Empliciti, deksametazon se davao prije lijeka Empliciti, podijeljen u dvije doze: ispitanici u dobi od ≤ 75 godina primali su peroralnu dozu od 28 mg i intravensku dozu od 8 mg, dok su ispitanici u dobi od > 75 godina primali peroralnu dozu od 8 mg i intravensku dozu od 8 mg. U tjednima kada se nije primjenjivao Empliciti i u kontrolnoj skupini deksametazon se ispitanicima u dobi od ≤ 75 godina davao u peroralnoj dozi od 40 mg, a ispitanicima u dobi od > 75 godina u peroralnoj dozi od 20 mg. Odgovor tumora ocjenjivao se svaka 4 tjedna.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene među liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 36 – 81); 62% bolesnika bilo je starije od 65 godina; 57% bolesnika bili su muškarci; bijelci su činili 77% ispitivane populacije, Azijci 21%, a crnci 1%. Stadij prema Međunarodnoj klasifikaciji za stupnjevanje bolesti (ISS) bio je I u 50% bolesnika, II u 38% bolesnika te III u 12% bolesnika. Fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) utvrđene su kromosomske

abnormalnosti del(17p), t(4;14) i t(14;16) u 5%, 11% odnosno 7% bolesnika. Jedanaest (9,4%) bolesnika imalo je visokorizičan mijelom. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 3. Osamdeset i sedam posto (87%) bolesnika bilo je refraktno na lenalidomid, 80% bolesnika bilo je refraktno na inhibitor proteasoma, a 70% bolesnika bilo je refraktno i na lenalidomid i na inhibitor proteasoma. Prethodne terapije uključivale su presađivanje matičnih stanica (55%), bortezomib (100%), lenalidomid (99%), ciklofosfamid (66%), melfalan (63%), karfilzomib (21%), iksazomib (6%) i daratumumab (3%).

Medijan broja ciklusa liječenja iznosio je 9 u skupini koja je primala E-Pd te 5 u onoj koja je primala Pd.

Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih kriterija Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG). Medijan PFS-a u ITT populaciji iznosio je 10,25 mjeseci (95% CI: 5,59; ne može se procijeniti [NP]) u skupini koja je primala E-Pd te 4,67 mjeseci (95% CI: 2,83; 7,16) u onoj koja je primala Pd. PFS i ORR ocjenjivao je i IRC.

Rezultati za PFS prema ocjeni ispitivača i IRC-a sažeto su prikazani u Tablici 10 (minimalno praćenje od 9,1 mjeseca). Kaplan-Meierova krivulja za PFS prema ocjeni ispitivača prikazana je na Slici 3.

Tablica 10: Preživljenje bez progresije bolesti i stopa ukupnog odgovora u ispitivanju CA204125

	Ocjena ispitivača		Ocjena IRC-a ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Omjer hazarda [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa ^a	0,0078		0,0043	
Medijan PFS-a u mjesecima [95% CI]	10,25 [5,59; NO]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NO]	4,70 [2,83; 7,62]
Odgovor				
Ukupan odgovor (ORR) ^b n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-vrijednost ^c	0,0029		0,0002	
Potpun odgovor (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Djelomičan odgovor (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Objedinjeni odgovori (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema stadiju bolesti pri uključivanju u ispitivanje (ISS I – II naspram III) i broju prethodnih linija terapije (2 – 3 naspram ≥ 4) pri randomizaciji.

^b modificirani kriteriji Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG).

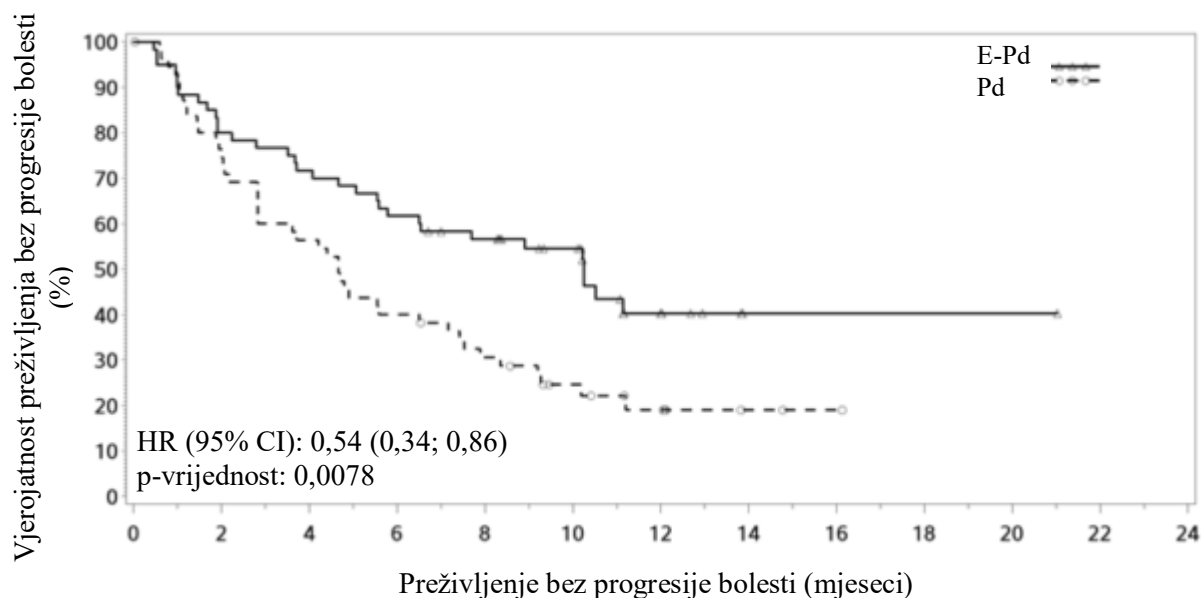
^c p-vrijednost na temelju Cochran-Mantel-Haenszelova hi-kvadrat testa stratificiranog prema stadiju bolesti pri uključivanju u ispitivanje (ISS I – II naspram III) i broju prethodnih linija terapije (2 – 3 naspram ≥ 4) pri randomizaciji.

^d Potpuni odgovor (CR) + striktni potpuni odgovor (sCR).

^e Stope potpunog odgovora u skupini liječenoj lijekom Emlipiciti mogu biti podcijenjene zbog interferencije monoklonskog protutijela elotuzumaba s testom imunofiksacije i testom elektroforeze serumskih proteina.

^f Ocjena IRC-a provodila se *post-hoc*. NP: ne-može se procijeniti

Slika 3: Preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u ispitivanju CA204125



Broj ispitanika pod rizikom

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

Ispitivač je ocjenjivao PFS u ITT populaciji u nekoliko podskupina, uključuju podskupine prema dobi (< 65 naspram ≥ 65 godina), rasi, stadiju prema ISS klasifikaciji, prethodnim terapijama, presađivanju, kategoriji rizika, ECOG statusu, klirensu kreatinina i citogenetskim abnormalnostima. Neovisno o podskupini koja se ocjenjivala, PFS je u načelu bio u skladu s onim opaženim u ITT populaciji za liječene skupine. Međutim, rezultate treba tumačiti uz oprez jer je ocjenu dosljednosti učinka unutar različitih podskupina otežavao vrlo ograničen broj bolesnika uključenih u različite podskupine.

Ključna sekundarna mjera ishoda u ispitivanju bilo je ukupno preživljenje (OS). Unaprijed planirana konačna analiza za OS izvršena je nakon što je došlo do najmanje 78 smrti. Minimalno vrijeme praćenja bilo je 45,0 mjeseci. Rezultati OS-a u konačnoj analizi dosegli su razinu statističkog značaja. Statistički značajna prednost u duljini OS-a bila je primijećena u bolesnika u E-Pd skupini u usporedbi s Pd skupinom (HR = 0,59; 95% CI: 0,37; 0,93; p-vrijednost 0,0217), što predstavlja 41% manji rizik od smrti. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 11 i na Slici 4.

Tablica 11: Rezultati za ukupno preživljenje u ispitivanju CA204125

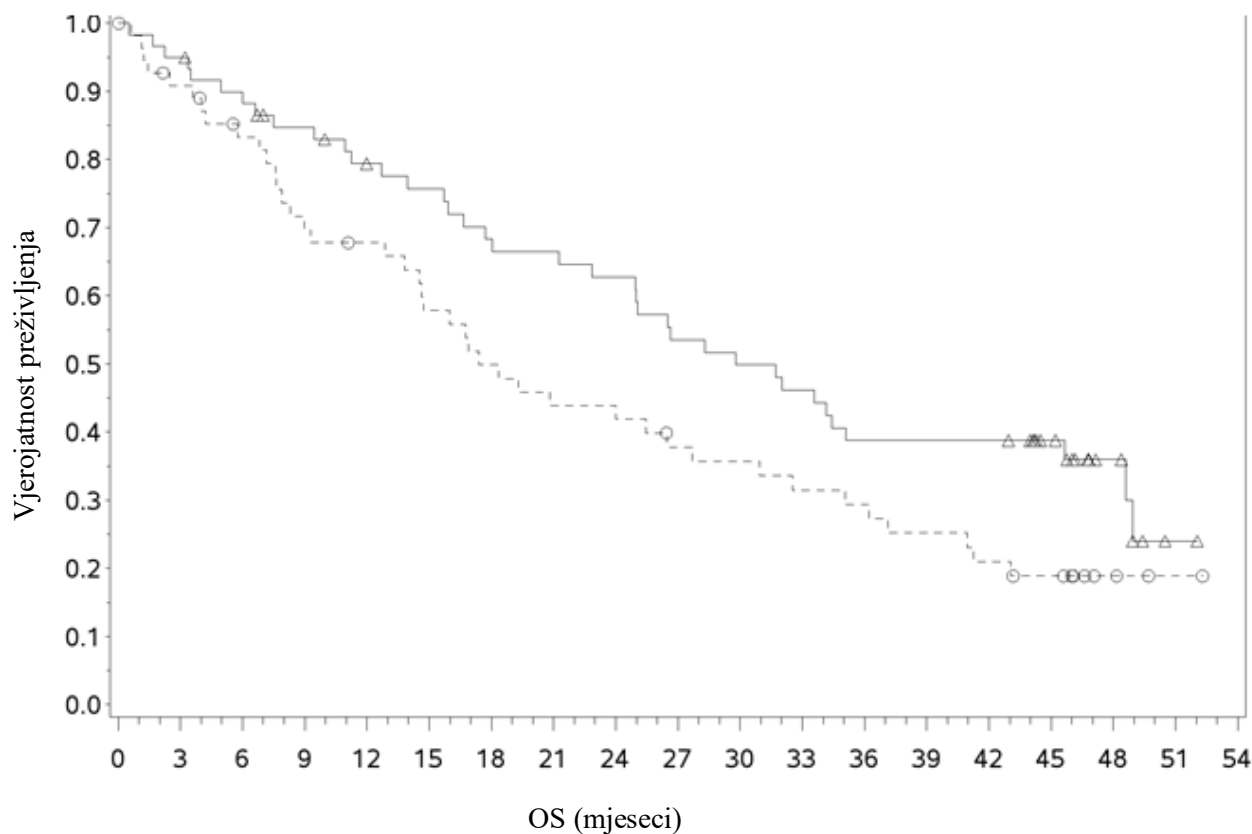
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Ukupno preživljenje (OS)**		
Omjer hazarda [95% CI]	0,59 [0,37; 0,93]	
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa*	0,0217***	
Medijan OS-a u mjesecima [95% CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema stadiju bolesti pri uključivanju u ispitivanje (ISS I – II naspram III) i broju prethodnih linija terapije (2 – 3 naspram ≥ 4) pri randomizaciji.

** Unaprijed specificirana konačna analiza za OS provedena je na najmanje 78 smrtnih slučajeva (minimalno vrijeme praćenja od 45,0 mjeseci).

*** Konačna analiza za OS prekoračila je unaprijed određenu alfa granicu statističkog značaja ($p \leq 0,20$) te strogu razinu 0,05.

Slika 4: Ukupno preživljenje u ispitivanju CA204125



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

—△— E-Pd (događaja: 37/60), medijan i 95% CI: 29,80 (22,87; 45,67)
 ---○--- Pd (događaja: 41/57), medijan i 95% CI: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd naspram Pd – omjer hazarda i 95% CI: 0,59 (0,37; 0,93)
 80% CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-vrijednost: 0,0217

Prilagođena alfa razina = 0,2.

Simboli predstavljaju cenzurirane zapažene vrijednosti.

Stratificirano prema stadiju bolesti pri uključivanju u ispitivanje (ISS I – II naspram III) i broju prethodnih linija terapije (2 – 3 naspram ≥ 4) pri randomizaciji.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika elotuzumaba ispitivala se u bolesnika s multiplim mijelomom. Elotuzumab pokazuje nelinearnu farmakokinetiku sa smanjenjem klirensa kod povećanja doze od 0,5 do 20 mg/kg tjelesne težine.

Apsorpcija

Elotuzumab se primjenjuje intravenskim putem i stoga je njegova bioraspodivnost trenutna i potpuna.

Distribucija

Geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije elotuzumaba u stanju dinamičke ravnoteže pri preporučenom režimu doziranja u kombinaciji s lenalidomidom/deksametazonom ili pomalidomidom/deksametazonom iznosi 5,7 l (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]: 23%) odnosno 5,6 l (CV: 21%).

Biotransformacija

Put metabolizma elotuzumaba nije okarakteriziran. Budući da je elotuzumab IgG monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost ukupnog klirensa elotuzumaba pri dozi od 10 mg/kg tjelesne težine (u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom) u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,194 l/danu (CV: 62,9%). Nakon prekida primjene elotuzumaba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, koncentracije elotuzumaba će se unutar 3 mjeseca smanjiti na približno 3% (ispiranje od približno 97%, procijenjeno na temelju 5 poluvjekova) maksimalne serumске koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za populaciju.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 440 bolesnika, klirens elotuzumaba povećavao se s povećanjem tjelesne težine, što podupire doziranje na temelju tjelesne težine. Populacijska farmakokinetička analiza ukazala je na to da sljedeći faktori nemaju klinički značajnog učinka na klirens elotuzumaba: dob, spol, rasa, početna vrijednost laktat dehidrogenaze (LDH), albumin, oštećenje funkcije bubrega, blago oštećenje funkcije jetre i istodobna primjena lenalidomida/deksametazona ili pomalidomida/deksametazona. Klirens elotuzumaba posredovan ciljnim mjestom povećavao se s višim serumskim koncentracijama M-proteina.

Oštećenje funkcije bubrega

U jednom otvorenom ispitivanju (CA204007) ocjenjivala se farmakokinetika elotuzumaba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom i različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (koje se klasificiralo na temelju vrijednosti CrCl). Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku elotuzumaba ocjenjivao se u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (CrCl > 90 ml/min; N = 8), teškim oštećenjem funkcije bubrega koje nije zahtijevalo dijalizu (CrCl < 30 ml/min; N = 9) ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je bila potrebna dijaliza (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici elotuzumaba između bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (neovisno o dijalizi) i onih s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Empliciti je IgG1 monoklonsko protutijelo koje se prvenstveno izlučuje katabolizmom. Stoga nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre izmijeniti njegov klirens. Učinak oštećenja funkcije jetre na klirens lijeka Empliciti ocjenjivao se populacijskim farmakokinetičkim analizama u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin \leq GGN te AST > GGN ili ukupni bilirubin < 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a; N = 33). Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu lijeka Empliciti između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i onih s normalnom funkcijom jetre. Elotuzumab se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin > $1,5$ do $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Elotuzumab prepoznaje samo ljudski protein SLAMF7. Budući da elotuzumab ne prepoznaje oblike proteina SLAMF7 koji nisu ljudskog podrijetla, *in vivo* sigurnosni podaci iz ispitivanja na životinjama nisu relevantni. Sukladno tome, nisu dostupni ni podaci o kancerogenosti elotuzumaba u životinja niti su provedena ispitivanja plodnosti te embriofetalne toksičnosti. Neklinički podaci o sigurnosti

prvenstveno se sastoje od ograničenih ispitivanja na ljudskim stanicama/tkivu *in vitro*, u kojima nisu pronađeni nikakvi sigurnosni problemi.

6. FARMAKOLOŠKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza
Natrijev citrat
Citratna kiselina hidrat
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
4 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Rekonstituiranu otopinu treba odmah prenijeti iz bočice u infuzijsku vrećicu.

Kemijska i fizička stabilnost rekonstituirane i razrijeđene otopine dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićena od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićeno od svjetlosti. Ne zamrzavati rekonstituiranu ili razrijeđenu otopinu. Otopina za infuziju može se čuvati tijekom najviše 8 sati od ukupnog 24-satnog razdoblja na temperaturi od 20°C do 25°C i pri sobnoj svjetlosti. Navedeno 8-satno razdoblje mora uključivati i razdoblje primjene lijeka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I) od 20 ml, zatvorena sivim butilnim čepom i zapečaćena aluminijskim zaštitnim prstenom s polipropilenskom "flip off" kapicom, koja sadrži 300 mg ili 400 mg elotuzumaba. "Flip-off" kapica bočice od 300 mg je boje bjelokosti, dok je "flip off" kapica bočice od 400 mg plave boje.
Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Izračun doze

Izračunajte dozu (mg) i odredite broj bočica potrebnih za dozu (10 mg/kg ili 20 mg/kg) na temelju tjelesne težine. Možda će biti potrebno više od jedne bočice lijeka Empliciti da bi se bolesniku dala ukupna doza.

- Ukupna doza elotuzumaba u mg jednaka je bolesnikovoj tjelesnoj težini u kg pomnoženoj s dozom elotuzumaba (10 ili 20 mg/kg, vidjeti dio 4.2).

Rekonstitucija sadržaja bočica

Koristeći aseptičnu tehniku, rekonstituirajte svaku bočicu lijeka Empliciti uz pomoć štrcaljke odgovarajuće veličine te igle veličine 18 G ili manje, kako je navedeno u Tablici 12. Možda ćete osjetiti blagi otpor pri ubrizgavanju vode za injekcije, što se smatra normalnim.

Tablica 12: Upute za rekonstituciju

Jačina	Količina vode za injekcije koja je potrebna za rekonstituciju	Konačan volumen rekonstituiranog lijeka Empliciti u bočici (uključujući volumen koji je istisnuo čvrsti kolačić)	Koncentracija nakon rekonstitucije
bočica od 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
bočica od 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Držeći bočicu uspravno, lagano promiješajte otopinu okretanjem bočice kako bi se liofilizirani kolačić rastopio. Zatim nekoliko puta preokrenite bočicu kako bi se rastopio i prašak koji se možda nalazi na vrhu bočice ili na čepu. Izbjegavajte žustro mućkanje, NEMOJTE TRESTI BOČICU. Liofilizirani prašak trebao bi se rastopiti za manje od 10 minuta.

Nakon što se sve preostale krutine potpuno otope, ostavite rekonstituiranu otopinu da odstoji 5 do 10 minuta. Rekonstituirana otopina je bezbojna do blijedo žuta te bistra do vrlo opalescentna. Empliciti treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li krute čestice i je li promijenio boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako se uoče čestice ili promjena boje.

Priprema otopine za infuziju

Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida (za injekcije ili 5%-tnom otopinom glukoze za injekcije da bi se dobila konačna koncentracija otopine za infuziju u rasponu od 1 mg/ml do 6 mg/ml. Volumen 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekcije ili 5%-tne otopine glukoze za injekcije treba prilagoditi tako da ni kod jedne primijenjene doze lijeka Empliciti ne premaši vrijednost od 5 ml/kg tjelesne težine.

Izračunajte volumen (ml) otopine za razrjeđivanje (0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tne otopine glukoze za injekcije) koji je potreban da bi se pripremila otopina za infuziju za bolesnika.

Iz svake bočice izvucite potreban volumen za izračunatu dozu – najviše 16 ml iz bočice od 400 mg odnosno najviše 12 ml iz bočice od 300 mg. Svaka bočica sadrži malo lijeka u suvišku, kako bi se osigurao dostatan volumen za izvlačenje.

Volumene izvučene iz svih bočica potrebne za izračunatu dozu za tog bolesnika prebacite u samo jednu infuzijsku vrećicu načinjenu od polivinilklorida ili poliolefina koja sadrži izračunati volumen 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekcije ili 5%-tne otopine glukoze za injekcije. Nježno promiješajte sadržaj infuzijske vrećice okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Empliciti je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Bacite sav lijek koji preostane u bočici.

Primjena

Cijelu infuziju lijeka Empliciti treba primijeniti infuzijskim setom i sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,2 – 1,2 µm) uz pomoć automatizirane infuzijske pumpe.

Infuzija lijeka Empliciti kompatibilna je sa:

- spremnicima od PVC-a i poliolefina
- infuzijskim setovima od PVC-a
- polietersulfonskim i najlonskim *in-line* filtrima s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm.

Infuziju lijeka Empliciti treba započeti brzinom od 0,5 ml/min kod primjene doze od 10 mg/kg tjelesne težine odnosno brzinom od 3 ml/min kod primjene doze od 20 mg/kg tjelesne težine. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, njezina se brzina može postupno povećavati na način opisan u Tablicama 3 i 4 (vidjeti odlomak "Način primjene" u dijelu 4.2). Najveća brzina infuzije ne smije premašiti 5 ml/min.

Otopinu lijeka Empliciti za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C zaštićeno od svjetlosti. Ne zamrzavati rekonstituiranu ili razrijeđenu otopinu. Otopina za infuziju može se čuvati tijekom najviše 8 sati od ukupnog 24-satnog razdoblja na temperaturi od 20°C do 25°C i pri sobnoj svjetlosti. Navedeno 8-satno razdoblje mora uključivati i razdoblje primjene lijeka.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni dio otopine za infuziju nemojte čuvati za ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Empliciti 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
elotuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg elotuzumaba.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg elotuzumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat i polisorbat 80 (E433). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1088/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Empliciti 300 mg prašak za koncentrat
elotuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg elotuzumaba.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg elotuzumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat i polisorbit 80 (E433). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

300 mg prašak za koncentrat

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
i.v. primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1088/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Empliciti 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
elotuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 400 mg elotuzumaba.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg elotuzumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat i polisorbat 80 (E433). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1088/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Empliciti 400 mg prašak za koncentrat
elotuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 400 mg elotuzumaba.
Nakon rekonstitucije, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg elotuzumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev citrat, citratna kiselina hidrat i polisorbit 80 (E433). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

400 mg prašak za koncentrat

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
i.v. primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1088/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Empliciti 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Empliciti 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

elotuzumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Empliciti i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Empliciti
3. Kako primjenjivati Empliciti
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Empliciti
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Empliciti i za što se koristi

Empliciti sadrži djelatnu tvar elotuzumab, koja je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrsti se za nju. Elotuzumab se pričvršćuje za ciljni protein koji se zove SLAMF7. SLAMF7 se u velikim količinama nalazi na površini stanica multiplog mijeloma te na određenim stanicama imunskog sustava (NK stanicama). Kada se elotuzumab veže za SLAMF7 na stanicama multiplog mijeloma ili NK stanicama, on potiče imunski sustav da napadne i uništiti stanice multiplog mijeloma.

Empliciti se koristi za liječenje multiplog mijeloma (raka koštane srži) u odraslih osoba. Empliciti ćete primati zajedno s lenalidomidom i deksametazonom ili zajedno s pomalidomidom i deksametazonom. Multipli mijelom je rak jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu plazmatske stanice. Te se stanice nekontrolirano dijele i nakupljaju u koštanoj srži. To dovodi do oštećenja kostiju i bubrega.

Empliciti se koristi ako Vam rak nije odgovorio na određene terapije ili ako se vratio nakon tih terapija.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Empliciti

Ne smijete primiti Empliciti

- ako ste alergični na elotuzumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. "Sadržaj pakiranja i druge informacije"). Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Reakcija na infuziju

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od reakcija na infuziju navedenih na početku dijela 4. Te se nuspojave najčešće javljaju tijekom ili nakon infuzije prve doze. Bit ćete pod nadzorom tijekom i nakon infuzije kako bi se uočili mogući znakovi tih učinaka.

Ovisno o ozbiljnosti reakcija na infuziju, možda će Vam biti potrebno dodatno liječenje kako bi se spriječila komplikacije i ublažili simptomi, ili će se primjena infuzije lijeka Empliciti možda

privremeno prekinuti. Nakon što se simptomi povuku ili ublaže, infuzija se može nastaviti manjom brzinom, koja se zatim može postupno povećavati ako se simptomi ponovno ne pojave. Ako dobijete jaku reakciju na infuziju, liječnik će možda odlučiti ne nastaviti liječenje lijekom Empliciti.

Prije svake infuzije lijeka Empliciti dobit ćete lijekove kako bi se ublažila reakcija na infuziju (pogledajte odlomak "Lijekovi koje ćete primiti prije svake infuzije" u dijelu 3. "Kako primjenjivati Empliciti").

Prije početka liječenja lijekom Empliciti morate pročitati i upozorenja i mjere opreza navedene u uputi o lijeku svakog lijeka koji će se primjenjivati u kombinaciji s lijekom Empliciti, kako biste saznali podatke vezane uz te lijekove. Kada se primjenjuje lenalidomid, potrebno je posvetiti posebnu pozornost zahtjevima za testiranje na trudnoću i sprječavanje trudnoće (pogledajte odlomak "Trudnoća i dojenje" u ovom dijelu).

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Empliciti ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Empliciti

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Za žene koje primaju Empliciti

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne smijete primati Empliciti ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik. Učinci lijeka Empliciti u trudnica i njegovi mogući štetni učinci na nerođeno dijete nisu poznati.

- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Empliciti i još 120 dana nakon prestanka liječenja.
- Ako zatrudnite dok primete Empliciti, obavijestite o tome svog liječnika.

Kada se Empliciti daje u kombinaciji s lenalidomidom ili pomalidomidom, morate se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće kod primjene lenalidomida odnosno pomalidomida (pogledajte uputu o lijeku za lenalidomid ili pomalidomid). **Očekuje se da će lenalidomid i pomalidomid biti štetni za nerođeno dijete.**

Nije poznato izlučuje li se elotuzumab u majčino mlijeko i postoji li ikakav rizik za dojenče. Elotuzumab će se primjenjivati u kombinaciji s lenalidomidom ili pomalidomidom, te se dojenje mora prekinuti zbog primjene lenalidomida ili pomalidomida.

Za muškarce koji primaju Empliciti

Tijekom liječenja lijekom Empliciti i još 180 dana po njegovu završetku morate koristiti prezervativ kako biste bili sigurni da Vam partnerica neće zatrudnjeti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Empliciti utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, ako se pojavi reakcija na infuziju (vrućica, zimica, visok krvni tlak; pogledajte dio 4. "Moguće nuspojave"), nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se reakcija ne povuče.

Empliciti sadrži natrij

Prije nego što primite Empliciti **recite svom liječniku** ako ste na dijeti s niskim unosom natrija (soli). Ovaj lijek sadrži 3,92 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po dozi od 300 mg po bočici odnosno 5,23 mg natrija po dozi od 400 mg po bočici. To odgovara 0,2% odnosno 0,3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Empliciti

Koliko lijeka Empliciti ćete primiti

Količina lijeka Empliciti koju ćete primiti izračunat će se na temelju Vaše tjelesne težine.

Kako se primjenjuje Empliciti

Empliciti ćete primiti pod nadzorom iskusnog zdravstvenog radnika. Primat ćete ga u venu (intravenski) u obliku dripa (infuzije) tijekom nekoliko sati.

Empliciti se primjenjuje u ciklusima liječenja koji traju 28 dana (4 tjedna), u kombinaciji s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma.

Kada se daje u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, Empliciti se primjenjuje na sljedeći način:

- U 1. i 2. ciklusu jedanput na tjedan, 1., 8., 15. i 22. dana.
- U 3. i svim sljedećim ciklusima jedanput svaka 2 tjedna, 1. i 15. dana.

Kada se daje u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, Empliciti se primjenjuje na sljedeći način:

- U 1. i 2. ciklusu jedanput na tjedan, 1., 8., 15. i 22. dana.
- U 3. i svim sljedećim ciklusima jedanput svaka 4 tjedna, 1. dana.

Liječnik će Vas nastaviti liječiti lijekom Empliciti sve dok Vam se stanje poboljšava ili je bolest stabilna i dok podnosite nuspojave.

Lijekovi koje ćete primiti prije svake infuzije

Prije svake infuzije lijeka Empliciti morate primiti sljedeće lijekove, koji će pomoći smanjiti vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju:

- lijek koji ublažava alergijsku reakciju (antihistaminik)
- lijek koji ublažava upalu (deksametazon)
- lijek za ublažavanje boli i snižavanje vrućice (paracetamol)

Ako ste propustili dozu lijeka Empliciti

Empliciti se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje multiplog mijeloma. Ako se primjena bilo kojeg lijeka koji je dio terapije odgodi, privremeno prekine ili trajno obustavi, Vaš će liječnik odlučiti kako nastaviti liječenje.

Ako primite previše lijeka Empliciti

Budući da će Vam ovaj lijek davati zdravstveni radnik, nije vjerojatno da ćete primiti preveliku dozu. Ako u malo vjerojatnom slučaju do predoziranja ipak dođe, liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

Ako prestanete primiti Empliciti

Prekid liječenja lijekom Empliciti mogao bi zaustaviti učinak lijeka. Nemojte prekinuti liječenje bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će o tome razgovarati s Vama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

U kliničkim ispitivanjima elotuzumaba prijavljene su sljedeće nuspojave:

Reakcije na infuziju

Empliciti se povezuje s reakcijama na infuziju (pogledajte odlomak "Upozorenja i mjere opreza" u dijelu 2.). **Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se tijekom infuzije budete osjećali loše.** U nastavku slijedi popis tipičnih simptoma povezanih s reakcijama na infuziju:

- vrućica
- zimica
- visok krvni tlak

Mogu se javiti i drugi simptomi. Liječnik će možda razmotriti smanjenje brzine ili privremeni prekid infuzije lijeka Empliciti kako bi zbrinuo te simptome.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica
- grlobolja
- upala pluća
- smanjenje tjelesne težine
- nizak broj bijelih krvnih stanica
- kašalj
- prehlada
- glavobolja
- proljev
- umor ili slabost

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u prsištu
- krvni ugrušci u venama (tromboza)
- bolan kožni osip praćen mjehurićima (herpes zoster)
- noćno znojenje
- promjene raspoloženja
- smanjena osjetljivost, osobito kože
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- bol u ustima/području grla/grlobolja

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- iznenadna alergijska reakcija opasna po život (anafilaktička reakcija)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava. Nemojte pokušavati liječiti simptome drugim lijekovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava**: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Empliciti

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu, pripremljenu otopinu treba odmah prenijeti iz bočice u infuzijsku vrećicu.

Nakon razrjeđivanja, infuzija se mora dovršiti unutar 24 sata od pripreme. Lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, otopina za infuziju može se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) tijekom najviše 24 sata.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Empliciti sadrži

- Djelatna tvar je elotuzumab.
Jedna bočica praška sadrži ili 300 mg ili 400 mg elotuzumaba.
Nakon pripreme za primjenu, jedan ml koncentrata sadrži 25 mg elotuzumaba.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su saharoza, natrijev citrat (pogledajte odlomak "Empliciti sadrži natrij" u dijelu 2.), citratna kiselina hidrat i polisorbit 80 (E433).

Kako Empliciti izgleda i sadržaj pakiranja

Empliciti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) je bijel do bjelkast cjelovit ili razlomljeni kolačić koji dolazi u staklenoj bočici.

Empliciti je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena lijeka Empliciti

Izračun doze

Izračunajte dozu (mg) i odredite broj bočica potrebnih za dozu (10 mg/kg ili 20 mg/kg) na temelju tjelesne težine. Možda će biti potrebno više od jedne bočice lijeka Empliciti da bi se bolesniku dala ukupna doza.

- Ukupna doza elotuzumaba u mg jednaka je bolesnikovoj tjelesnoj težini u kg pomnoženoj s dozom elotuzumaba (10 ili 20 mg/kg).

Rekonstitucija sadržaja bočica

Koristeći aseptičnu tehniku, rekonstituirajte svaku bočicu lijeka Empliciti uz pomoć štrcaljke odgovarajuće veličine te igle veličine 18 G ili manje, kako je navedeno u Tablici 1. Možda ćete osjetiti blagi otpor pri ubrizgavanju vode za injekcije, što se smatra normalnim.

Tablica 1: Upute za rekonstituciju

Jačina	Količina vode za injekcije koja je potrebna za rekonstituciju	Konačan volumen rekonstituiranog lijeka Empliciti u bočici	Koncentracija nakon rekonstitucije
bočica od 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
bočica od 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Držeći bočicu uspravno, lagano promiješajte otopinu okretanjem bočice kako bi se liofilizirani kolačić rastopio. Zatim nekoliko puta preokrenite bočicu kako bi se rastopio i prašak koji se možda nalazi na vrhu bočice ili na čepu. Izbjegavajte žustro mućkanje, NEMOJTE TRESTI BOČICU. Liofilizirani prašak trebao bi se rastopiti za manje od 10 minuta.

Nakon što se sve preostale krutine potpuno otope, ostavite rekonstituiranu otopinu da odstoji 5 do 10 minuta. Rekonstituirana otopina je bezbojna do blijedo žuta te bistra do vrlo opalescentna. Empliciti treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li krute čestice i je li promijenio boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako se uoče čestice ili promjena boje.

Priprema otopine za infuziju

Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida (za injekcije ili 5%-tnom otopinom glukoze za injekcije da bi se dobila konačna koncentracija otopine za infuziju u rasponu od 1 mg/ml do 6 mg/ml. Volumen 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekcije ili 5%-tne otopine glukoze za injekcije treba prilagoditi tako da ni kod jedne primijenjene doze lijeka Empliciti ne premaši vrijednost od 5 ml/kg tjelesne težine.

Izračunajte volumen (ml) otopine za razrjeđivanje (0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju) koji je potreban da bi se pripremila otopina za infuziju za bolesnika.

Iz svake bočice izvucite potreban volumen za izračunatu dozu – najviše 16 ml iz bočice od 400 mg odnosno najviše 12 ml iz bočice od 300 mg. Svaka bočica sadrži malo lijeka u suvišku, kako bi se osigurao dostatan volumen za izvlačenje.

Volumene izvučene iz svih bočica potrebne za izračunatu dozu za tog bolesnika prebacite u samo jednu infuzijsku vrećicu načinjenu od polivinilklorida ili poliolefina koja sadrži izračunati volumen 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekcije ili 5%-tne otopine glukoze za injekcije. Nježno promiješajte sadržaj infuzijske vrećice okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Empliciti je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Bacite sav lijek koji preostane u bočici.

Primjena

Cijelu infuziju lijeka Empliciti treba primijeniti infuzijskim setom i sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,2 – 1,2 µm) uz pomoć automatizirane infuzijske pumpe.

Infuzija lijeka Empliciti kompatibilna je sa:

- spremnicima od PVC-a i poliolefina
- infuzijskim setovima od PVC-a
- polietersulfonskim i najlonskim *in-line* filtrima s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm.

Brzina infuzije lijeka Empliciti 10 mg/kg tjelesne težine

Infuziju lijeka Empliciti u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine treba započeti brzinom od 0,5 ml/min. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, njezina se brzina može postupno povećavati na način opisan u Tablici 2. Najveća brzina infuzije ne smije premašiti 5 ml/min.

Tablica 2: Brzina infuzije lijeka Empliciti 10 mg/kg tjelesne težine

1. ciklus, 1. doza		1. ciklus, 2. doza		1. ciklus, 3. i 4. doza i svi sljedeći ciklusi
Vremenski interval	Brzina	Vremenski interval	Brzina	Brzina
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*	-	-	

* Nastaviti primjenu tom brzinom sve do završetka infuzije.

Brzina infuzije lijeka Empliciti 20 mg/kg tjelesne težine

Infuziju lijeka Empliciti u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine treba započeti brzinom od 3 ml/min. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, njezina se brzina može postupno povećavati na način opisan u Tablici 3. Najveća brzina infuzije ne smije premašiti 5 ml/min.

U bolesnika kojima je brzina infuzije pri liječenju dozom od 10 mg/kg tjelesne težine povećana na 5 ml/min ta se brzina mora smanjiti na 3 ml/min pri prvoj infuziji doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

Tablica 3: Brzina infuzije lijeka Empliciti 20 mg/kg tjelesne težine

1. doza		2. doza i sve sljedeće doze
Vremenski interval	Brzina	Brzina
0 – 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Nastaviti primjenu tom brzinom sve do završetka infuzije.

Infuziju lijeka Empliciti treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C zaštićen od svjetlosti. Ne zamrzavati rekonstituiranu ili razrijeđenu otopinu. Otopina za infuziju može se čuvati tijekom najviše 8 sati od ukupnog 24-satnog razdoblja na temperaturi od 20°C do 25°C i pri sobnoj svjetlosti. Navedeno 8-satno razdoblje mora uključivati i razdoblje primjene lijeka.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni dio otopine za infuziju nemojte čuvati za ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.