

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Empliciti 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
Empliciti 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Empliciti 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename miltelių flakone yra 300 mg elotuzumabo*.

Empliciti 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename miltelių flakone yra 400 mg elotuzumabo.

Po ištirpinimo kiekviename ml koncentrato yra 25 mg elotuzumabo.

* Elotuzumabas išgaunamas iš NS0 ląstelių rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Milteliai yra balti arba balkšvi, vientiso arba fragmentuoto gniužulėlio pavidalo.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Empliciti yra skirtas dauginėi mielomai gydyti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu suaugusiems pacientams, kurie anksčiau bent vieną kartą jau buvo gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Empliciti (kartu su pomalidomidu ir deksametazonu) yra skirtas gydyti atsinaujinusiai ir refrakterinei dauginėi mielomai jau bent 2 kartus gydytiems suaugusiems pacientams, tarp kurių vartotų vaistinių preparatų yra lenalidomidas ir proteasomos inhibitorius, jeigu yra įrodytas ligos progresavimas paskutinio gydymo metu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą elotuzumabu pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis dauginės mielomos gydymo patirties.

Parengtinis gydymas su infuzija susijusių reakcijų (ISR) profilaktikai

Toliau nurodytas parengtinis gydymas pacientui turi būti skiriamas iki Empliciti infuzijos likus 45-90 minučių (žr. 4.4 skyrių):

- 8 mg deksametazono į veną
- H1 blokatorius – difenhidraminas (25-50 mg per burną arba į veną) arba panašus H1 blokatorius;
- H2 blokatorius – ranitidinas (50 mg į veną arba 150 mg per burną) arba panašus H2 blokatorius;
- paracetamolis (650-1000 mg per burną).

ISR valdymas

Jei vartojant Empliciti pasireiškia ≥ 2 laipsnio su ISR, infuziją būtina nutraukti. Reakcijai sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio, gydymą Empliciti reikia atnaujinti 0,5 ml/min. greičiu, po to, atsižvelgiant į

toleravimą, greitį kas 30 minučių galima didinti 0,5 ml/min. iki greičio, kuriam esant pasireiškė su ISR. Jei su ISR neatsinaujina, dozės didinimą galima atnaujinti (žr. 3 ir 4 lenteles).

Paciento, kuriam buvo pasireiškusi su ISR, gyvybinius požymius reikia vertinti kas 30 minučių 2 valandas po Empliciti infuzijos pabaigos. Jei su ISR atsinaujina, Empliciti infuziją būtina sustabdyti ir tą dieną jos atnaujinti negalima (žr. 4.4 skyrių). Jei atsiranda labai sunkių su ISR (≥ 3 laipsnio), gali reikėti visam laikui nutraukti Empliciti vartojimą ir pradėti skubų gydymą.

Dozavimas vartojant kartu su lenalidomidu ir deksametazonu

Kiekvieno gydymo ciklo trukmė yra 28 dienos, dozavimo schema pateikiama 1 lentelėje.

Gydymas tęsiamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Rekomenduojama Empliciti dozė yra 10 mg/kg kūno svorio (ks). Pirmųjų dviejų gydymo ciklų metu ji infuzuojama į veną kas savaitę (1, 8, 15 ir 22 dienomis), o paskui – kas 2 savaites (vėlesnių gydymo ciklų 1 ir 15 dienomis).

Rekomenduojama lenalidomido dozė yra 25 mg, ji vartojama kartą per parą per burną 1-21 dienomis kartotinių 28 dienų ciklų metu ir praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po Empliciti infuzijos, kai vartojama tą pačią dieną.

Toliau pateikiama deksametazono vartojimo schema:

- Empliciti infuzijos dienomis 28 mg deksametazono dozė reikia vartoti per burną kartą per parą likus 3-24 valandoms iki Empliciti infuzijos bei 8 mg dozė į veną likus 45-90 minučių iki Empliciti infuzijos 1, 8, 15 ir 22 dienomis kartotinių 28 dienų ciklų metu.
- Tomis dienomis, kai Empliciti neinfuzuojama, tačiau suplanuota vartoti deksametazono dozė (8 ir 22 dieną 3 ir visų vėlesnių ciklų metu), per burną vartojama 40 mg deksametazono dozė.

1 lentelė. Rekomenduojama Empliciti dozavimo schema, kai kartu vartojama lenalidomido ir deksametazono

Ciklas	1 ir 2 28 dienų ciklai				3 ir vėlesni 28 dienų ciklai			
Ciklo diena	1	8	15	22	1	8	15	22
Parengtinis gydymas	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg ks) į veną	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomidai (25 mg) per burną	1-21 dienos				1-21 dienos			
Deksametazonas (mg) per burną	28	28	28	28	28	40	28	40
Ciklo diena	1	8	15	22	1	8	15	22

Papildomos informacijos apie lenalidomidą ir deksametazoną pateikiama atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Dozavimas vartojant kartu su pomalidomidu ir deksametazonu

Kiekvieno gydymo ciklo trukmė yra 28 dienos, dozavimo schema pateikiama 2 lentelėje.

Gydymas tęsiamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Rekomenduojama Empliciti dozė yra 10 mg/kg ks į veną kas savaitę pirmųjų dviejų gydymo ciklų 1, 8, 15 ir 22 dienomis bei 20 mg/kg ks kiekvieno vėlesnio gydymo ciklo pirmą dieną.

Rekomenduojama pomalidomido dozė yra 4 mg per burną 1 kartą per parą kartojamų 28 dienų ciklų 1 – 21 dienomis (ne mažiau kaip 2 val. po Empliciti infuzijos, jei vartojama tą pačią dieną).

Deksametazono vartojimas ≤ 75 metų ir > 75 suaugusiesiems:

- Empliciti vartojimo dienomis ≤ 75 metų amžiaus pacientams duodama 28 mg deksametazono per burną likus 3 – 24 val. iki Empliciti ir suleidžiama 8 mg į veną likus 45 – 90 min. iki Empliciti, o vyresniems kaip 75 metų – 8 mg deksametazono per burną likus 3 – 24 val. bei 8 mg į veną likus 45 – 90 min. iki Empliciti;
- Dienomis, kai Empliciti nevartojamas, bet vartojamas deksametazonas (8-ą, 15-ą ir 22-ą trečiojo ir visų vėlesnių kursų dienomis), ≤ 75 metų amžiaus pacientams duodama 40 mg deksametazono per burną, o vyresniems kaip 75 metų – 20 mg per burną.

2 lentelė. Rekomenduojama Empliciti, vartojamo kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, dozavimo schema.

Ciklas	Pirmasis ir antrasis 28 dienų ciklai				Trečiasis ir vėlesni 28 dienų ciklai			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Ciklo diena	1	8	15	22	1	8	15	22
Parengtinis gydymas	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg ks) į veną	10	10	10	10	20			
Pomalidomidas (4 mg) per burną	1-21 dienomis				1-21 dienos			
Deksametazonas (mg) į veną	8	8	8	8	8			
Deksametazonas (mg) per burną pacientams ≤ 75 metų	28	28	28	28	28	40	40	40
Deksametazonas (mg) per burną vyresniems kaip 75 metų	8	8	8	8	8	20	20	20
Ciklo diena	1	8	15	22	1	8	15	22

Daugiau informacijos apie pomalidomidą ir deksametazoną pateikiama jų Preparato charakteristikų santraukose.

Infuzijos greičio instrukcija pateikiama toliau esančiame poskyryje „Vartojimo metodas“.

Dozės vėlinimas, gydymo sustabdymas arba nutraukimas

Jei kurio nors į gydymo schemą įtraukto vaistinio preparato vartojimas yra atidedamas, sustabdomas arba nutraukiamas, gydymą kitais vaistiniais preparatais galima tęsti taip kaip suplanuota. Vis dėlto jei vėlinamas arba nutraukiamas geriamojo arba į veną leidžiamo deksametazono vartojimas, Empliciti vartojimas turi būti paremtas klinikiniu įvertinimu (pvz., atsižvelgiant į padidėjusio jautrumo riziką) (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Empliciti dozės vyresniems kaip 65 metų pacientams koreguoti nereikia (žr 5.2 skyrių). Duomenų apie Empliciti veiksmingumą ir saugumą gydant ≥ 85 metų pacientus yra labai nedaug. Deksametazono dozė derinyje su pomalidomidu yra koreguojama atsižvelgiant į amžių. Žr. „Deksametazono vartojimas ≤ 75 metų ir > 75 suaugusiesiems“ aukščiau.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas (KrKl) = 60 - 89 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl = 30 - 59 ml/min.) ar sunkus (KrKl < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga, kai būtinas gydymas dializėmis, Empliciti dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino (BB) koncentracija ≤ viršutinei normos ribai (VNR) ir aspartato aminotransferazės (AST)

aktyvumas > VNR arba TT kiekis 1-1,5 karto < VNR ir yra bet koks AST aktyvumas), Empliciti dozės koreguoti nereikia. Empliciti vartojimas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (BB koncentracija 1,5-3 kartus > VNR ir yra bet koks AST aktyvumas) ar sunkus (BB koncentracija > 3 VNR ir yra bet koks AST aktyvumas) kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Empliciti nėra skirtas vaikų populiacijai dauginės mielomos indikacijai.

Vartojimo metodas

Empliciti leidžiamas tik į veną.

Empliciti 10 mg/kg ks infuzijos greitis

Pradinis paruošto ir praskiesto tirpalo infuzijos greitis turi būti 0,5 ml per min. Jei infuzija yra gerai toleruojama, infuzijos greitį galima laipsniškai didinti taip, kaip nurodyta 3 lentelėje. Maksimalus infuzijos greitis negali būti didesnis kaip 5 ml/min.

3 lentelė. Empliciti 10 mg/kg ks infuzijos greitis

Pirmo ciklo pirmą dozė		Pirmojo ciklo antra dozė		Pirmojo ciklo trečia ir ketvirta dozės bei visi kiti ciklai
Laiko intervalas	Greitis	Laiko intervalas	Greitis	Greitis
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.*	-	-	

* Tokiu greičiu infuzija tęsiama iki pabaigos.

Empliciti 20 mg/kg ks infuzijos greitis

Ištirpinus miltelius gauto ir praskiesto tirpalo infuziją reikia pradėti 3 ml/min. greičiu. Jeigu infuzija toleruojama gerai, jos greitį galima laipsniškai didinti kaip nurodyta 4 lentelėje. Didžiausias infuzijos greitis turi neviršyti 5 ml/min.

Jeigu 10 mg/kg ks dozės infuzijos greitis buvo padidintas iki 5 ml/min., tai pirmosios 20 mg/kg ks dozės infuzijos metu jį reikia sumažinti iki 3 ml/min.

4 lentelė. Empliciti 20 mg/kg ks infuzijos greitis

Pirmoji dozė		Antroji ir visos vėlesnės dozės
Laiko intervalas	Greitis	Greitis
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Tokiu greičiu infuzija tęsiama iki pabaigos.

Empliciti ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Prieš pradėdant gydymą būtina peržiūrėti derinyje su Empliciti vartojamų lenalidomido, pomalidomido ir deksametazono preparato charakteristikų santraukas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

ISR

Pranešta apie su ISR atvejus elotuzumabu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Prieš Empliciti infuziją būtinas parengtinis gydymas deksametazonu, H1 blokatoriumi, H2 blokatoriumi ir paracetamoliu (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Parengtinis gydymas“). Pacientams, kuriems nebuvo taikytas parengtinis gydymas, su ISR dažnis buvo daug didesnis.

Jei pasireiškia bet kokių ≥ 2 laipsnio su ISR simptomų, būtina nutraukti Empliciti infuziją ir pradėti taikyti tinkamas gydomasias ir palaikomasias priemones. Gyvybinius požymius reikia vertinti kas 30 minučių 2 valandas po Empliciti infuzijos pabaigos. Išnykus reakcijai (simptomams tapus ≤ 1 laipsnio), gydymą Empliciti reikia atnaujinti pradiniu 0,5 ml/min. greičiu. Jei simptomai neatsinaujina, infuzijos greitį galima laipsniškai didinti kas 30 minučių iki ne didesnio kaip 5 ml/min. greičio (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Vartojimo metodas“).

Jei atsiranda labai sunkių su ISR, gali reikėti visam laikui nutraukti Empliciti vartojimą ir pradėti skubų gydymą. Jei pacientui pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo su ISR, Empliciti vartojimą galima tęsti mažesniu infuzijos greičiu ir atidžiai stebint paciento būklę (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Vartojimo metodas“).

Situacijos, susijusios su vaistiniais preparatais, kurie vartojami kartu su Empliciti

Empliciti vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, todėl situacijos, susijusios su tų vaistinių preparatų vartojimu, gali būti aktualios ir kombinuotojo gydymo atveju. Prieš pradėdant gydymą būtina peržiūrėti visų kartu su Empliciti vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

Infekcijos

Daugine mieloma sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu visų infekcinių ligų, įskaitant pneumoniją, dažnis Empliciti gydytiems pacientams buvo didesnis (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę būtina stebėti ir turi būti pradėdamas įprastinis infekcinių ligų gydymas.

Antrasis pirminis piktybinis navikas (APPV)

Daugine mieloma sergančių pacientų klinikinio tyrimo Nr. CA204004 metu lyginant Empliciti derinio su lenalidomidu ir deksametazonu bei lenalidomido ir deksametazono poveikį, APPV (ypač solidinių navikų bei ne melanomos tipo odos vėžio) dažnis Empliciti gydytiems pacientams buvo didesnis (žr. 4.8 skyrių). Yra žinoma, kad APPV atsiradimas yra susijęs su lenalidomido ekspozicija, kuri Empliciti derinio su lenalidomidu ir deksametazonu vartojimu atveju buvo ilgesnė, palyginti su buvusiu vartojant lenalidomidą ir deksametazoną. Piktybinių kraujo ligų dažnis abiejose gydymo grupėse buvo toks pat. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda APPV.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 300 mg dozėje yra 3,92 mg natrio arba 400 mg dozėje yra 5,23 mg natrio (tai atitinka atitinkamai 0,2 % arba 0,3 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta. Nėra tikėtina, kad Empliciti (žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas) būtų metabolizuojamas citochromo P450 (CYP) izofermentų ar kitų vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų, todėl kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų sukliamas šių fermentų slopinimas ar sužadinimas Empliciti farmakokinetikos veikti neturėtų.

Empliciti galima nustatyti atliekant serumo baltymų elektroforezės (SBE) ir serumo imunofiksacijos tyrimus mieloma sergantiems pacientams, tai gali sutrukdyti tinkamai suklasifikuoti atsaką. Elotuzumabo buvimas paciento serume gali sukelti nedidelį SPEP ankstyvosios srities piką, kuris atliekant serumo imunofiksaciją rodo IgGκ. Tokia sąveika gali sutrukdyti atskirti visišką atsaką ir galimą atkrytį nuo visiško atsako pacientams su IgG kappa mielomos baltymu. Jei atliekant serumo imunofiksaciją nustatoma papildomų pikų, būtina paneigti bikloninės gamapatijos tikimybę.

Prieš pradėdant gydymą būtina peržiūrėti derinyje su Empliciti vartojamų lenalidomido, pomalidomido ir deksametazono preparato charakteristikų santraukas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų ir moterų kontracepcija

Empliciti vaisingoms moterims vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti elotuzumabu. Vaisingos moterys gydymo metu ir 120 dienų po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Pacientai vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 180 dienų po jo, jei partnerė yra vaisinga ir nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo.

Nėštumas

Nėščių moterų gydymo elotuzumabu patirties nėra. Elotuzumabas vartojamas kartu su lenalidomidu, kurio nėštumo laikotarpiu vartoti draudžiama. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie toksinį poveikį reprodukcijai nepateikiama, kadangi nėra tinkamų gyvūnų modelių. Empliciti nėščioms moterims vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti elotuzumabu.

Prieš pradėdant gydymą būtina peržiūrėti visų kartu su Empliciti vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Kai Empliciti vartojamas kartu su lenalidomidu arba pomalidomidu, gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui, įskaitant su šiuo preparatu susijusius sunkius gyvybei pavojingus apsigimimus, todėl būtina laikytis nėštumo prevencijos reikalavimų, įskaitant testų atlikimą ir kontracepcijos metodo naudojimą. Lenalidomido ir pomalidomido būna jį vartojančių pacientų kraujyje ir spermoje. Informacijos apie kontracepcijos reikalavimus, susijusius su lenalidomido buvimu spermoje ir perdavimu su ja, bei papildomų duomenų pateikiama preparato charakteristikų santraukoje. Empliciti kartu su lenalidomidu arba pomalidomidu vartojantiems pacientams būtina vykdyti lenalidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimus.

Žindymas

Nėra tikėtina, kad elotuzumabo patenka į moters pieną. Elotuzumabas vartojamas kartu su lenalidomidu arba pomalidomidu, todėl žindymą būtina nutraukti dėl lenalidomido arba pomalidomido vartojimo.

Vaisingumas

Elotuzumabo poveikio vaisingumui vertinimo tyrimų neatlikta. Dėl to elotuzumabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nėra žinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į praneštas nepageidaujamas reakcijas, Empliciti poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas. Pacientams, kuriems pasireiškia su ISR, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų tol, kol simptomai palengvės.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Elotuzumabo saugumas įvertintas remiantis bendrais iš viso 682 daugine mieloma sirgusių pacientų duomenimis, gautais 8 klinikinių tyrimų metu (451 pacientas buvo gydytas elotuzumabu derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu, 103 – elotuzumabu derinyje su bortezomibu ir deksametazonu bei

128 – elotuzumabu derinyje su pomalidomidu ir deksametazonu). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio).

Sunkiausia nepageidaujama reakcija, galinti pasireikšti gydymo elotuzumabu metu, yra pneumonija.

Dažniausios gydymo elotuzumabo metu pasireiškusios reakcijos (atsirado > 10 % pacientų) buvo su ISR, viduriavimas, juosiančioji pūslelinė, nazofaringitas, kosulys, pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, limfopenija ir kūno svorio sumažėjimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta 8 klinikinių tyrimų metu elotuzumabu gydžius 682 daugine mieloma sirgusius pacientus, išvardytos 5 lentelėje.

Šios reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugine mielomas sergantiems Empliciti vartojusiems pacientams

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Bendrasis dažnis	3 arba 4 laipsnio reakcijų dažnis
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Pneumonija ^a	Labai dažnas	Dažnas
	Herpes zoster ^b	Dažnas	Nedažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas	Dažnas
	Nazofaringitas	Labai dažnas	Nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Limfopenija ^c	Labai dažnas	Dažnas
	Leukopenija	Dažnas	Dažnas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Anafilaksinė reakcija	Nedažnas	Nedažnas
	Padidėjęs jautrumas	Dažnas	Nedažnas
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Nuotaikos pokytis	Dažnas	Nežinomas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
	Hipoestezija	Dažnas	Nedažnas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Giliųjų venų trombozė	Dažnas	Dažnas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Kosulys ^d	Labai dažnas	Nedažnas
	Burnos ir ryklės skausmas	Dažnas	Nežinomas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas	Labai dažnas	Dažnas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Naktinis prakaitavimas	Dažnas	Nežinomas
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Krūtinės skausmas	Dažnas	Dažnas
	Nuovargis	Labai dažnas	Dažnas
	Karščiavimas	Labai dažnas	Dažnas
<i>Tyrimai</i>	Kūno svorio sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	Su infuzija susijusios reakcijos	Dažnas	Nedažnas

^a Terminas pneumonija apima šiuos terminus: pneumonija, atipinė pneumonija, bronchopneumonija, skiltinė pneumonija, bakterinė pneumonija, grybelinė pneumonija, gripinė pneumonija ir pneumokokinė pneumonija.

^b Terminas juosiančioji pūslelinė apima šiuos terminus: juosiančioji pūslelinė, burnos pūslelinė ir pūslelinės viruso infekcija.

^c Terminas limfopenija apima šiuos terminus: limfopenija ir limfocitų kiekio sumažėjimas.

^d Terminas kosulys apima šiuos terminus: kosulys, produktyvus kosulys ir viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas.

Pagal ekspoziciją koreguotas nepageidaujamų reakcijų (bet kokio laipsnio ir 3 arba 4 laipsnio) dažnis, nustatytas atliekant Empliciti, lenalidomido ir deksametazono derinio (N = 318) lyginimo su lenalidomido ir deksametazono deriniu (N = 317) poveikio daugine mieloma sergantiems pacientams klinikinį tyrimą Nr. CA204004, pateikiamas 6 lentelėje.

6 lentelė. Pagal ekspoziciją koreguotas nepageidaujamų reakcijų dažnio Empliciti ir lenalidomidu kartu su deksametazonu gydytiems pacientams ir lenalidomidu bei deksametazonu gydytiems pacientams palyginimas [įskaitant kartotinius pasireiškimus visiems gydytiems pacientams] (tyrimo Nr. CA204004 duomenys)

Nepageidaujama reakcija	Empliciti bei lenalidomidas ir deksametazonas N = 318				Lenalidomidas ir deksametazonas N = 317			
	Bet kokio laipsnio		3 arba 4 laipsnio		Bet kokio laipsnio		3 arba 4 laipsnio	
	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)
viduriavimas;	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Karščiavimas	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Nuovargis	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Kosulys ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nazofaringitas	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	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
galvos skausmas;	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
Juosiančioji pūslelinė ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Burnos ir ryklės skausmas	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Kūno svorio sumažėjimas	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Naktinis prakaitavimas	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Krūtinės skausmas	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Giliųjų venų trombozė	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hipoestezija	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Nuotaikos pokytis	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Padidėjęs jautrumas	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Terminas kosulys apima šiuos terminus: kosulys, produktyvus kosulys ir viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas.

^b Terminas limfopenija apima šiuos terminus: limfopenija ir limfocitų kiekio sumažėjimas.

^c Terminas pneumonija apima šiuos terminus: pneumonija, atipinė pneumonija, bronchopneumonija, skiltinė pneumonija, bakterinė pneumonija, grybelinė pneumonija, gripinė pneumonija ir pneumokokinė pneumonija.

^d Terminas juosiančioji pūslelinė apima šiuos terminus: juosiančioji pūslelinė, burnos pūslelinė ir pūslelinės viruso infekcija.

Pagal ekspoziciją koreguotas nepageidaujamų reakcijų (bet kokio laipsnio ir 3 arba 4 laipsnio) dažnis, nustatytas atliekant Empliciti derinio su pomalidomidu ir deksametazonu (N = 60) lyginimo su pomalidomido ir deksametazono deriniu (N = 55) poveikio daugine mieloma sergantiems pacientams klinikinį tyrimą Nr. CA204125, pateikiamas 7 lentelėje.

7 lentelė. Pagal ekspoziciją koreguotas nepageidaujamų reakcijų dažnis klinikinio tyrimo Nr. CA204125 metu Empliciti, pomalidomidą ir deksametazoną bei vien pomalidomido ir deksametazono derinį vartojusiems pacientams (įskaitant dauginius atvejus visiems gydytiems pacientams)

	Empliciti + pomalidomidą ir deksametazonas (N = 60)				Pomalidomidą ir deksametazonas (N = 55)			
	Bet kokio laipsnio		3-4 laipsnio		Bet kokio laipsnio		3-4 laipsnio	
Nepageidaujama reakcija	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)	Atvejų kiekis	Dažnis (per 100 paciento metų)
Kosulys ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nazofaringitas	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	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
Juosiančioji pūslelinė ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Su infuzija susijusios reakcijos	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Krūtinės skausmas	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Naktinis prakaitavimas	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hipestezija	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Nuotaikos pokytis	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Kosulio terminas apima šiuos terminus: kosulys, kosulys su skrepliais ir viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas.

^b Limfopenijos terminas apima šiuos terminus: limfopenija ir sumažėjęs limfocitų kiekis.

^c Pneumonijos terminas – tai šių terminų grupė: pneumonija, netipinė pneumonija, bronchopneumonija, skiltinė pneumonija, bakterinė pneumonija, grybelinė pneumonija, gripinė pneumonija ir pneumokokinė pneumonija.

^d Juosiančioji pūslelinės terminas – tai šių terminų grupė: juosiančioji pūslelinė, burnos ertmės pūslelinė, pūslelinės virusų infekcija ir akių juosiančioji pūslelinė.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

ISR

Daugine mieloma sergančių pacientų klinikinį tyrimų metu su ISR atsirado maždaug 10 % Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (N = 318) gydytų pacientų, kuriems taikytas parengetinis

gydymas, bei 3 % Empliciti kartu su pomalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų, kuriems taikytas parengtinis gydymas (N = 60) (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems nebuvo taikytas parengtinis gydymas, lengvų ir vidutinio sunkumo su ISR dažnis buvo > 50 %. Visos praneštos su ISR buvo ≤ 3 laipsnio. 3 laipsnio su ISR atsirado 1 % pacientų. Tyrimo Nr. CA204004 metu dažniausi su ISR simptomai buvo karščiavimas, šaltkrėtis ir hipertenzija. Penkiems procentams (5 %) pacientų Empliciti infuziją dėl su ISR reikėjo sustabdyti 25 minutėms (mediana), 1 % pacientų dėl su ISR infuzija buvo nutraukta. Iš pacientų, kuriems pasireiškė su ISR, 70 % (23/33) ji atsirado infuzuojant pirmąją dozę. Atliekant tyrimą Nr. CA204125, visos užfiksuotos su ISR pasireiškė pirmojo gydymo ciklo metu ir buvo ne didesnės kaip 2 laipsnio.

Infekcijos

Infekcinių ligų, įskaitant pneumoniją, dažnis Empliciti gydytiems pacientams, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, buvo didesnis (žr. 4.4 skyrių). Daugine mieloma sergančių pacientų klinikinio tyrimo Nr. CA204004 metu infekcija pasireiškė 81,4 % pacientų, vartojusių Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (N = 318), bei 74,4 % pacientų, vartojusių lenalidomidą ir deksametazoną (N = 317). 3-4 laipsnio infekcija pasireiškė 28 % ir 24,3 % atitinkamai Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu bei lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų. Mirtina infekcija pasireiškė nedažnai, apie ją pranešta 2,5 % Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu bei 2,2 % lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų. Pneumonijos dažnis buvo didesnis Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu vartojusiems pacientams, palyginti su lenalidomidą ir deksametazoną vartojusiais pacientais (atitinkamai 15,1 %, palyginti su 11,7 %, mirtini atvejai 0,6 %, palyginti su 0 %).

Daugine mieloma sirgusių pacientų klinikinio tyrimo Nr. CA204125 metu infekcijų užfiksuota 65 % Empliciti derinio su pomalidomidu ir deksametazonu (N = 60) bei 65,5 % pomalidomido ir deksametazono derinio grupės pacientų (N = 55). 3 - 4 laipsnio infekcijų užfiksuota 13,3 % Empliciti derinio su pomalidomidu ir deksametazonu bei 21,8 % pomalidomido ir deksametazono derinio grupės pacientų. Mirtinų infekcijų (t.y. 5 laipsnio infekcijų) pasireiškė 5 % Empliciti derinio su pomalidomidu ir deksametazonu bei 3,6 % pomalidomido ir deksametazono derinio grupės pacientų.

APPN

APPN dažnis Empliciti gydytiems pacientams, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, buvo didesnis (žr. 4.4 skyrių). Daugine mieloma sirgusių pacientų klinikinio tyrimo Nr. CA204004 metu invazinis PPPN nustatytas 6,9 % pacientų, vartojusių Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (N = 318), ir 4,1 % pacientų, vartojusių lenalidomidą ir deksametazoną (N = 317). Yra žinoma, kad APPN atsiradimas yra susijęs su lenalidomido ekspozicija, kuri Empliciti derinio su lenalidomidu ir deksametazonu vartojimu atveju buvo ilgesnė, palyginti su buvusiu vartojant lenalidomidą ir deksametazoną. Piktybinių kraujo ligų dažnis abiejose gydymo grupėse buvo toks pat (1,6 %). Solidinių navikų atsirado 2,5 % ir 1,9 % atitinkamai Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu bei lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų. Ne melanomos tipo odos vėžys atsirado 3,1 % ir 1,6 % atitinkamai Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu bei lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų.

Tyrimo Nr. CA204125 metu Empliciti derinio su pomalidomidu ir deksametazonu grupės (N = 60) pacientams APPN nebuvo, o pomalidomido ir deksametazono derinio grupėje (N = 55) užfiksuotas vienas APPN atvejis (dažnis – 1,8 %).

Giliųjų venų trombozė

Daugine mieloma sergančių pacientų klinikinio tyrimo Nr. CA204004 metu giliųjų venų trombozė pasireiškė 7,2 % pacientų, vartojusių Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (N = 318), ir 3,8 % pacientų, vartojusių lenalidomidą ir deksametazoną (N = 317). Vertinant aspirinu gydytus pacientus, giliųjų venų trombozė pasireiškė 4,1 % pacientų, vartojusių Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (E-Ld), ir 1,4 % pacientų, vartojusių lenalidomidą ir deksametazoną (Ld). Giliųjų venų trombozės dažnis gydymo grupėse buvo panašus vertinant pacientus, kuriems taikyta profilaktika mažos molekulinės masės heparinu (2,2 % abiejose gydymo grupėse), ir pacientus, kurie vartojo vitamino K antagonistų (dažnis buvo 0 % E-Ld gydytų pacientų grupėje ir 6,7 % Ld gydytų pacientų grupėje).

Imunogeniškas

Empliciti, kaip ir visi kiti terapiniai baltymai, gali sukelti imuninę reakciją.

Iš 390 pacientų dalyvavusių keturiuose klinikiniuose tyrimuose, kurie vartojo Empliciti ir kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimą, 72 pacientams (18,5 %) elektrocheminiu liuminescenciniu (ECL) metodu rasta gydymo metu susidariusių antikūnų prieš vaistinį preparatą. Neutralizuojančių antikūnų tyrimo Nr. CA204004 metu rasta 19 iš 299 pacientų. Daugumai pacientų imunogeniškas pasireiškė ankstyvuojant gydymo laikotarpiu, buvo laikinas ir išnyko per 2-4 mėnesius. Remiantis populiacijos farmakokinetikos ir ekspozicijos-atsako analize, duomenų apie aiškų priežastinį farmakokinetikos, veiksmingumo ar toksinių savybių pokyčių ryšį su antikūnų prieš vaistinį preparatą susidarymu negauta.

Iš 53 tyrimo Nr. CA204125 metu Empliciti vartojusių pacientų, kuriuos buvo galima iširti dėl gydymo metu susidariusių antikūnų prieš preparatą, ECL metodu jų rasta 19 (36 %), iš jų vienam antikūnai išliko ir kartojant tyrimus. Šiems 19 pacientų antikūnų prieš vaistinį preparatą susidarė per pirmuosius 2 Empliciti vartojimo mėnesius. 18 iš šių 19 (95 %) pacientų antikūnai prieš vaistinį preparatą išnyko trečiąjį mėnesį. Neutralizuojančių antikūnų rasta 2 iš 53 pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą reakciją po preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta [V priede](#).

4.9 Perdozavimas

Gautas pranešimas apie vieną perdozavusį pacientą, kuris suvartojo 23,3 mg/kg ks elotuzumabo kartu su lenalidomidu ir deksametazonu. Pacientui simptomų neatsirado, perdozavimo gydyti nereikėjo ir buvo galima tęsti gydymą elotuzumabu.

Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsitranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, ir pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai bei antikūnų ir vaistinių preparatų junginiai, kiti monokloniniai antikūnai bei antikūnų ir vaistinių preparatų junginiai. ATC kodas - L01FX08.

Veikimo mechanizmas

Elotuzumabas yra imuninę sistemą stimuliuojantis žmogui pritaikytas IgG1 monokloninis antikūnas, kuris specifiskai veikia signalinio limfocitus aktyvinančios molekulės grupės nario Nr. 7 (angl. Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member 7, SLAMF7) baltymą. SLAMF7 yra labai išreikštas dauginės mielomos ląstelėse nepriklausomai nuo citogenetinių sutrikimų. SLAMF7 taip pat yra išreikštas ant natūraliųjų ląstelių-žudikių (NŽ), normalių plazminių ląstelių ir kitų imuninių ląstelių, įskaitant kai kuriuos T ląstelių potipius, monocitus, B ląsteles, makrofagus ir pDC (plazmocitoidines dendritines ląsteles), tačiau nerandamas normaliuose solidiniuose audiniuose ar hematopoezinėje kamieninėse ląstelėse.

Elotuzumabas *in vitro* tiesiogiai aktyvina natūralias ląsteles-žudikes veikdamas tiek su SLAMF7 susijusį mechanizmą, tiek Fc receptorių stimuliuojantį antimielominį aktyvumą. Be to, elotuzumabas veikia SLAMF7 ant mielomos ląstelių ir, sąveikaudamas su Fc receptoriais ant specifinių imuninių ląstelių, skatina mielomos ląstelių žuvimą NK ląstelių perduodamo nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksinio poveikio (angl. *antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) bei makrofagu

perduodamos nuo antikūnų priklausomos ląstelinės fagocitozės (angl. *antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP*) būdais. Ikiklinikinių modelių tyrimų metu elotuzumabo, vartojamo kartu su lenalidomidu, pomalidomidu ar bortezomibu, poveikis buvo sinergetinis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Empliciti derinio su lenalidomidu ir deksametazonu tyrimas (CA204004)

CA204004 – tai atsitiktinių imčių atviras tyrimas, siekiant įvertinti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu vartojamo Empliciti (E-Ld) veiksmingumą ir saugumą gydant daugine mieloma sergančius pacientus, kuriems jau buvo taikyta nuo vienos iki trijų gydymo schemų. Visiems pacientams buvo dokumentuotas progresavimas po paskutinio gydymo. Pacientai, kurie buvo atsparūs gydymui lenalidomidu, į tyrimą įtraukti nebuvo, 6 % pacientų buvo anksčiau gydyti lenalidomidu. Pacientai turėjo būti pasveikę po persodinimo; turėjo būti praėję mažiausiai 12 savaičių po autologinių kamieninių autologinių kamieninių ląstelių persodinimo (angl. *stem cell transplant, SCT*) ir 16 savaičių po alogeninių SCT. Pacientai, kurie sirgo širdies amiloidoze ar plazminių ląstelių leukemija, į tyrimą traukiami nebuvo.

Tinkami pacientai buvo atsitiktinai priskirti santykiu 1:1 vartoti arba Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, arba lenalidomidą su deksametazonu (Ld). Gydymas buvo skiriamas 4 savaičių ciklais iki tol, kol-pasireikš ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis. Elotuzumabo 10 mg/kg ks dozė buvo vartojama į veną kas savaitę pirmųjų 2 ciklų metu ir kas 2 savaites vėliau. Prieš Empliciti infuziją buvo vartojama išskaidyta deksametazono dozė: geriamoji 28 mg dozė ir į veną leidžiama 8 mg dozė. Kontrolinėje grupėje bei savaitėmis, kai Empliciti nebuvo vartojama, kartą per savaitę buvo vartojama viena geriamojo deksametazono 40 mg dozė. Lenalidomido 25 mg dozė buvo vartojama per burną kartą per parą 3 pirmąsias kiekvieno ciklo savaites. Naviko atsakas buvo vertinamas kas 4 savaites.

Iš viso 646 pacientams buvo atsitiktinai priskirtas gydymas: 321 vartojo Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, 325 vartojo lenalidomidą su deksametazonu.

Demografinės ir pradinės charakteristikos gydymo grupėse buvo labai panašios. Amžiaus mediana buvo 66 metai (ribos nuo 37 iki 91); 57 % pacientų buvo vyresni kaip 65 metų; 60 % pacientų buvo vyrų; baltaodžiai sudarė 84 % tyrimo populiacijos, azijiečiai – 10 %, juodaodžiai – 4 %. 43 % pacientai buvo I tarptautinės laipsniavimo sistemos (angl. *International Staging System, ISS*) stadijos, 32 % – II stadijos, 21 % – III stadijos. Didelės rizikos del17p ir t(4;14) citogenetinės kategorijos buvo atitinkamai 32 % ir 9 % pacientų. Anksčiau taikytų gydymo schemų mediana buvo 2. Trisdešimt penki (35 %) pacientų buvo į gydymą nereagavę (pasireiškė progresavimas gydymo metu arba per 60 dienų po paskutinio gydymo), 65 % pasireiškė atkrytis (progresavimas po 60 dienų po paskutinio gydymo). Ankstesnis gydymas apėmė kamieninių ląstelių persodinimą (55 %) ir gydymą bortezomibu (70 %), melfalanu (65 %), talidomidu (48 %) ir lenalidomidu (6 %).

Šio tyrimo pagrindinės vertinamosios baigtys buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. *progression free survival, PFS*), įvertinant rizikos santykį, bei bendrasis atsako dažnis (angl. *overall response rate, ORR*) koduoto nepriklausomo peržiūros komiteto (angl. *Independent Review Committee, IRC*) vertinimu. Veiksmingumo rezultatai pateikiami 8 lentelėje ir 1 paveiksle. Gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 19 Empliciti grupėje ir 14 lyginamojoje grupėje.

Bendrasis išgyvenamumas (angl. *Overall survival, OS*) buvo antrinė vertinamoji baigtis. Iš anksto numatyta, kad galutinė OS analizė bus atlikta įvykus bent 427 mirtims.

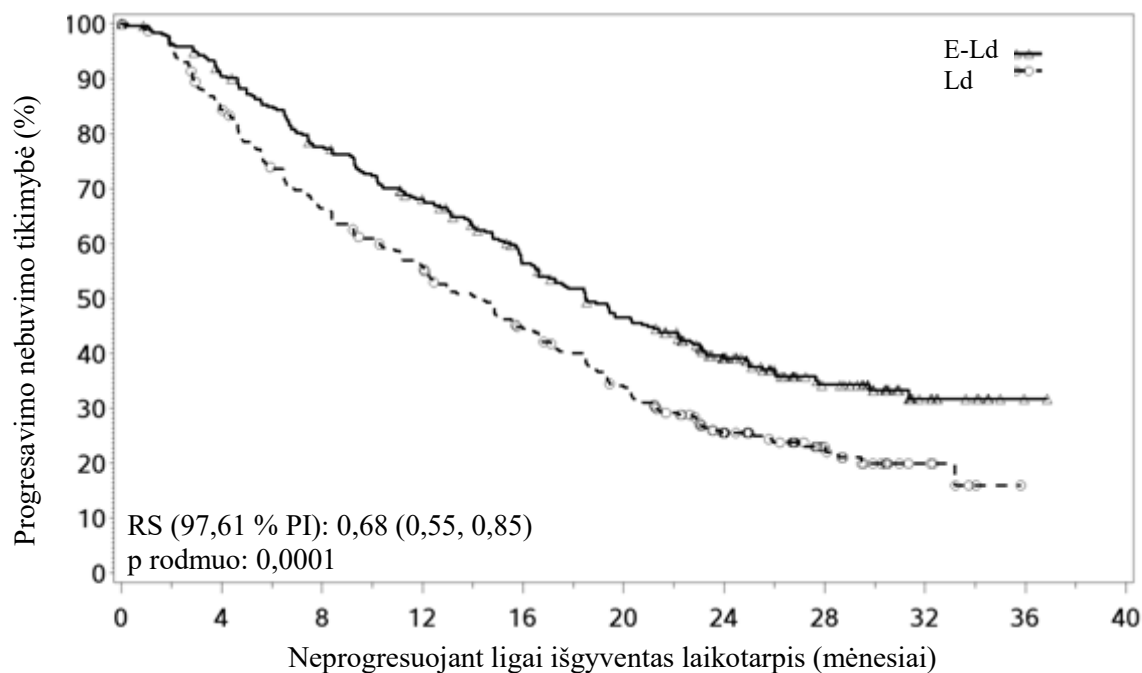
8 lentelė. Tyrimo Nr. CA204004 veiksmingumo duomenys

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Rizikos santykis [97,61 % PI]		0,68 [0,55, 0,85]
Stratifikuoto log-rank testo p rodmuo ^a		0,0001
1 metų PFS dažnis (%) [95 % PI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2 metų PFS dažnis (%) [95 % PI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3 metų PFS dažnis ^b (%) [95 % PI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
PFS mediana mėnesiais [95 % PI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Atsakas		
Bendrasis atsakas (angl. <i>overall response</i> , ORR) ^c n (%) [95 % PI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
p rodmuo ^d		0,0002
Visiškas atsakas (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Labai geras dalinis atsakas (angl. <i>very good partial response</i> , VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Dalinis atsakas (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinuotasis atsakas (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Bendrasis išgyvenamumas^g		
Rizikos santykis [95,4 % PI]		0,82 [0,68, 1,00]
Stratifikuoto log-rank testo p rodmuo		0,0408 ^h
OS mediana mėnesiais [95 % PI]	48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]

- ^a p rodmuo paremtas log-rank testu, stratifikuotu pagal B2 mikroglobulinus (<3,5 mg/l, palyginti su ≥ 3,5 mg/l), ankstesnių gydymo schemų skaičių (1, palyginti su 2 arba 3) ir ankstesnį imuninę sistemą moduliuojantį gydymą (jokio gydymo, palyginti su talidomidu, palyginti su kitu gydymu).
- ^b Iš anksto numatyta 3 metų PFS analizė buvo atlikta remiantis minimaliu 33 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.
- ^c Europos kraujo ir kaulų čiulpų persodinimo grupės (angl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) kriterijai.
- ^d p rodmuo paremtas Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrato t testu, stratifikuotu pagal B2 mikroglobulinus (<3,5 mg/l, palyginti su ≥ 3,5 mg/l), ankstesnių gydymo schemų skaičių (1, palyginti su 2 arba 3) ir ankstesnį imuninę sistemą moduliuojantį gydymą (jokio gydymo, palyginti su talidomidu, palyginti su kitu gydymu).
- ^e Visiškas atsakas (angl. *complete response*, CR) + tikslus visiškasis atsakas (angl. *stringent complete response*, sCR).
- ^f Visiško atsako dažnis Empliciti grupėje gali būti įvertintas nepakankamai, kadangi elotuzumabo monokloniniai antikūnai daro įtaką imunofiksacijos testui ir serumo baltymų elektroforezės testui.
- ^g Kaip buvo numatyta iš anksto, galutinė OS analizė atlikta įvykus bent 427 mirtims, po bent 70,6 mėn. trukmės stebėjimo laikotarpio.
- ^h Galutinė OS analizė atitiko protokole numatytą statistinio reikšmingumo ribą (p ≤ 0,046).

PI: pasikliautinasis intervalas

1 paveikslas. Nėprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis tyrimo Nr. CA204004 metu



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

Vertinant PFS pasireikšęs pagerėjimas buvo nustatytas visuose pogrupiuose nepriklausomai nuo amžiaus (< 65 metai, palyginti su ≥ 65 metai), rizikos būklės, del17p ir t(4;14) citogenetinės kategorijos buvimo ar nebuvimo, ISS stadijos, ankstesnių gydymo schemų skaičiaus, ankstesnės imuninę sistemą moduluojančių preparatų ekspozicijos, ankstesnės bortezomibo ekspozicijos, atkryčio ar atsparumo būklės arba inkstų funkcijos, kaip nurodyta 9 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pogrupiuose tyrimo Nr. CA204004 metu

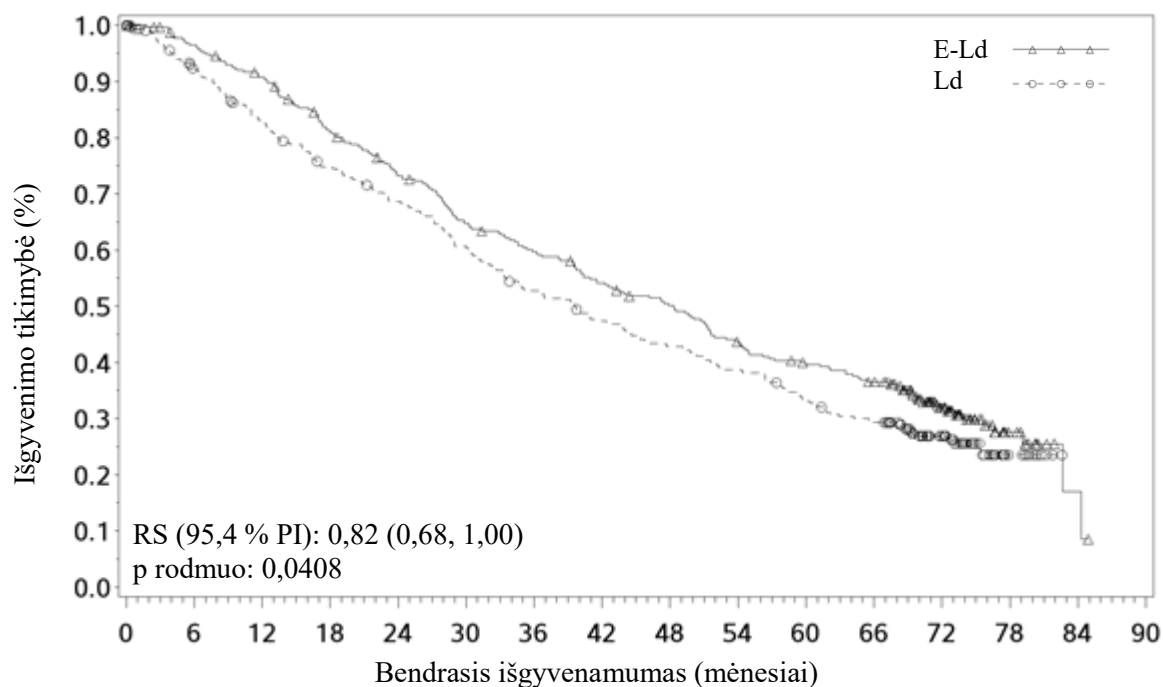
Pogrūpio apibūdinimas	E-Ld N = 321	Ld N = 325	RS [95 % PI]
	PFS mediana (mėnesiai) [95 % PI]	PFS mediana (mėnesiai) [95 % PI]	
Amžius			
<65 metai.	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥65 metai.	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Rizikos veiksniai			
Didelė rizika	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Įprastinė rizika	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Citogenetinė kategorija			
del17p buvimas	19,6 [15,8, NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
del17p nebuvimas	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
t(4;14) buvimas	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
t(4;14) nebuvimas	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]

Pogrūpio apibūdinimas	E-Ld N = 321	Ld N = 325	RS [95 % PI]
	PFS mediana (mėnesiais) [95 % PI]	PFS mediana (mėnesiais) [95 % PI]	
ISS stadija			
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]
Ankstesnis gydymas			
Ankstesnių gydymo schemų skaičius = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Ankstesnių gydymo schemų skaičius = 2 arba 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Ankstesnė talidomido ekspozicija	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Ankstesnės imunomoduliatorių ekspozicijos nebuvo	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Ankstesnė bortezomibo ekspozicija	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Ankstesnės bortezomibo ekspozicijos nebuvo	21,4 [16,6, NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Atsakas į gydymą			
Atkrytis	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Atsparumas	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Inkstų funkcija			
Pradinis CrCl < 60 ml/min.	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Pradinis CrCl ≥ 60 ml/min.	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

1, 2, 3, 4 ir 5 metų trukmės bendrasis išgyvenamumas vartojant Empliciti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu buvo atitinkamai 91 %, 73 % ir 60 %, 50 % ir 40 % (o vartojant lenalidomidą ir deksametazoną – atitinkamai 83 %, 69 %, 53 %, 43 % ir 33 %, žr. 2 paveikslą).

Iš anksto numatyta galutinė OS analizė atlikta mirus 212 E Ld grupės ir 225 Ld grupės pacientams. Minimali stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 70,6 mėn. E-Ld grupės pacientų OS rodmuo buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis negu Ld grupėje. E-Ld grupės pacientų OS mediana buvo 48,30 mėn., o Ld grupėje – 39,62 mėn. E-Ld grupės pacientams mirties rizika buvo 18 % mažesnė negu Ld grupėje (RS = 0,82, 95,4 % PI: 0,68, 1,00; p rodmuo = 0,0408). Žr. 8 lentelę ir 2 pav.

2 paveikslas. Bendrasis išgyvenamumas tyrimo Nr. CA204004 metu



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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 derinys su pomalidomidu ir deksametazonu (CA204125)

CA204125 – tai randomizuotas atviras tyrimas, skirtas įvertinti Empliciti derinio su pomalidomidu ir deksametazonu (E Pd) veiksmingumą ir saugumą refrakterine arba atsinaujinusia ir refrakterine daugine mieloma sergantiems jau bent 2 kartus gydytiems pacientams, tarp kurių vartotų vaistinių preparatų yra lenalidomidas ir proteasomos inhibitorius (PI), jeigu buvo ligos progresavimas arba ji progresavo 60 dienų po paskutinio gydymo. Pacientai buvo atsparūs gydymui, jeigu jų liga progresavo toliau arba 60 dienų laikotarpyje juos gydant su lenalidomidu ir PI, arba progresavo toliau ar 60 dienų laikotarpyje paskutinio gydymo metu, arba atkrito ir tapo atsparūs gydymui, jei jiems pavyko pasiekti nors dalinį atsaką ankstesniam gydymui lenalidomidu ir PI, bet progresavo 6 mėnesių laikotarpyje ir liga toliau progresavo ar progresavo 60 dienų laikotarpyje po paskutinio gydymo. Pacientų, sirgusių 2 ar didesnio laipsnio periferine neuropatija, į E Pd klinikinius tyrimus neįtraukta.

Iš viso 117 pacientų randomizuota santykiu 1:1 vartoti elotuzumabą, pomalidomidą ir deksametazoną (E-Pd, N = 60) arba pomalidomidą ir deksametazoną (Pd, N = 57). Gydyta 4 savaitėmis (28 dienų) ciklais, kol liga pradėdavo progresuoti arba pasireiškėdavo nepriimtinas toksinis poveikis. Būdamo leidžiama po 10 mg/kg ks elotuzumabo į veną kas savaitę pirmuosius 2 ciklus ir po 20 mg/kg ks kas 4 savaites vėliau.

Deksametazonas buvo vartojamas kiekvieno ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis. Empliciti infuzijos savaitėmis prieš Empliciti skirta padalinta deksametazono dozė: tiriamieji iki 75 metų vartojo 28 mg per burną ir 8 mg į veną, o vyresni kaip 75 metų – 8 mg per burną ir 8 mg į veną. Savaitėmis be Empliciti infuzijos ir (visą laiką) kontrolinės grupės tiriamieji iki 75 metų vartojo 40 mg, o vyresni kaip 75 metų – 20 mg deksametazono per burną. Naviko atsakas vertintas kas 4 savaites.

Demografinės ir pradinės abiejų gydymo grupių pacientų charakteristikos buvo subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 67 metai (ribos nuo 36 iki 81), 62 % pacientų buvo vyresni kaip 65 metų, 57 % – vyrai; baltaodžiai sudarė 77 % tirtos populiacijos, azijiečiai – 21 %, juodaodžiai – 1 %. I stadija pagal Tarptautinę stadijų sistemą (angl. *the International Staging System, ISS*) nustatyta 50 %, II – 38 % ir III – 12 % pacientų. FISH metodu chromosomų anomalijų del(17p), t(4;14) ir t(14;16) rasta atitinkamai 5 %, 11 % ir 7 % pacientų. 11 (9,4 %) pacientų sirgo didelės rizikos mieloma. Anksčiau taikytų gydymų skaičiaus mediana buvo 3. 87 % pacientų liga buvo refrakteriška lenalidomidui, 80 % – refrakteriška PI, o 70 % – refrakteriška lenalidomidui ir PI. Anksčiau taikytas

gydymas apėmė kamieninių ląstelių transplantaciją (55 %), gydymą bortezomibu (100 %), lenalidomidu (99 %), ciklofosfamidu (66 %), melfalanu (63 %), karfilzomibu (21 %), iksazomibu (6 %) ir daratumumabu (3 %).

Taikytų gydymo ciklų skaičiaus mediana E Pd grupės pacientams buvo 9, o Pd grupės – 5. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo nustatytas PFS pagal modifikuotus Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus. ITT populiacijos PFS mediana buvo 10,25 mėn. (95 % PI – nuo 5,59 iki neįvertinamo [NE]) E Pd grupėje ir 4,67 mėn. (95 % PI – nuo 2,83 iki 7,16) – Pd grupėje. PFS ir ORR taip pat vertino IRC.

Tyrėjo ir IRC nustatytų PFS duomenys apibendrinti 10 lentelėje (stebėjimas truko bent 9,1 mėn.). PFS Kaplan Meier kreivės tyrėjų vertinimu pateikiamos 3 pav.

10 lentelė. Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis ir bendras atsako dažnis tyrimo Nr. CA204125 metu

	Tyrėjų vertinimas		IRC vertinimas ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Rizikos santykis [95 % PI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
Stratifikuoto log-rank testo p rodmuo ^a	0,0078		0,0043	
PFS mediana mėnesiais [95 % PI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83, 7,62]
Atsakas				
Bendras atsako dažnis (ORR) ^b n (%) [95 % PI]	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 rodmuo ^c	0,0029		0,0002	
Visiškas atsakas (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Labai geras dalinis atsakas (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Dalinis atsakas (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinuotasis atsakas (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p rodmuo apskaičiuotas remiantis logaritminio rango testu stratifikavus pagal ligos stadiją įtraukiant į tyrimą (I-II arba III pagal Tarptautinę stadijų sistemą) ir iki randomizacijos taikytų gydymo eilių skaičių (2-3 arba ≥ 4).

^b Pagal modifikuotus Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus.

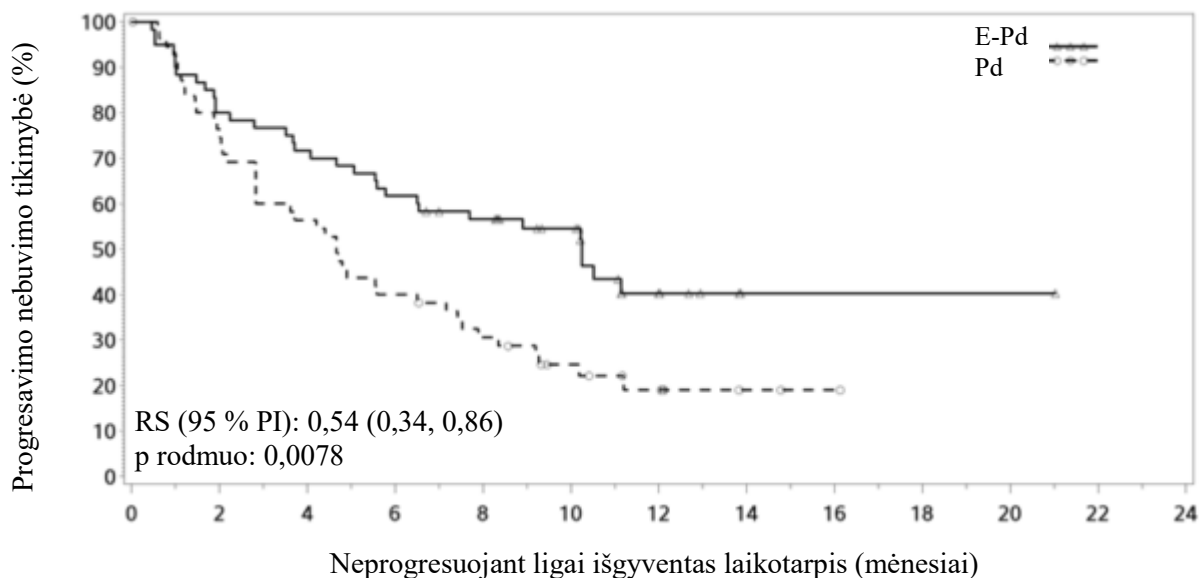
^c p rodmuo apskaičiuotas naudojant Cochran Mantel Haenszel chi kvadrato testą stratifikavus pagal ligos stadiją įtraukiant į tyrimą (I-II arba III pagal Tarptautinę stadijų sistemą) ir iki randomizacijos taikytų gydymo eilių skaičių (2-3 arba ≥ 4).

^d Visiškas atsakas (angl. *Complete response, CR*) + tikslus visiškasis atsakas (angl. *stringent complete response, sCR*).

^e Empliciti grupės pacientams galėjo būti nustatytas mažesnis už tikrąjį visišką atsako dažnis dėl elotuzumabo monokloninių antikūnų įtakos imuninės fiksacijos ir serumo baltymų elektroforezės tyrimams.

^f IRC vertinimas atliktas post-hoc. NE: Neįvertinamas

3 paveikslas. Tyrimo Nr. CA204125 metu tyrėjų nustatytas PFS



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

ITT populiacijos *PFS* tyrėjo vertinimu tirtas keliuose pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių (jaunesni kaip 65 metų ir nuo 65 metų), rasę, *ISS* stadiją, ankstesnį gydymą, transplantaciją, rizikos kategoriją, būklę pagal *ECOG*, kreatinino klirensą ir citogenines anomalijas. Nepriklausomai nuo tirtų pogrupio, *PFS* iš esmės atitiko nustatytą *ITT* populiacijai atskirose gydymo grupėse. Vis dėlto rezultatus reikia vertinti atsargiai, kadangi abejonių dėl poveikio skirtinguose pogrupiuose nuoseklumo kelia labai nedidelis pacientų skaičius juose.

Svarbiausia antrinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *Overall survival*, *OS*). Iš anksto numatyta galutinė *OS* analizė atlikta įvykus bent 78 mirtims. Minimalus stebėjimo laikotarpis buvo 45,0 mėn. *OS* rezultatai galutinės analizės metu buvo statistiškai reikšmingi. E-Pd grupės pacientų *OS* buvo reikšmingai ilgesnis negu Pd grupėje (RS = 0,59; 95 % PI: 0,37, 0,93; p rodmuo 0,0217), tai rodo mirties rizikos sumažėjimą 41 %. Veiksmingumo rezultatai pateikiami 11 lentelėje ir 4 paveiksle.

11 lentelė. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai tyrimo Nr. CA204125 metu

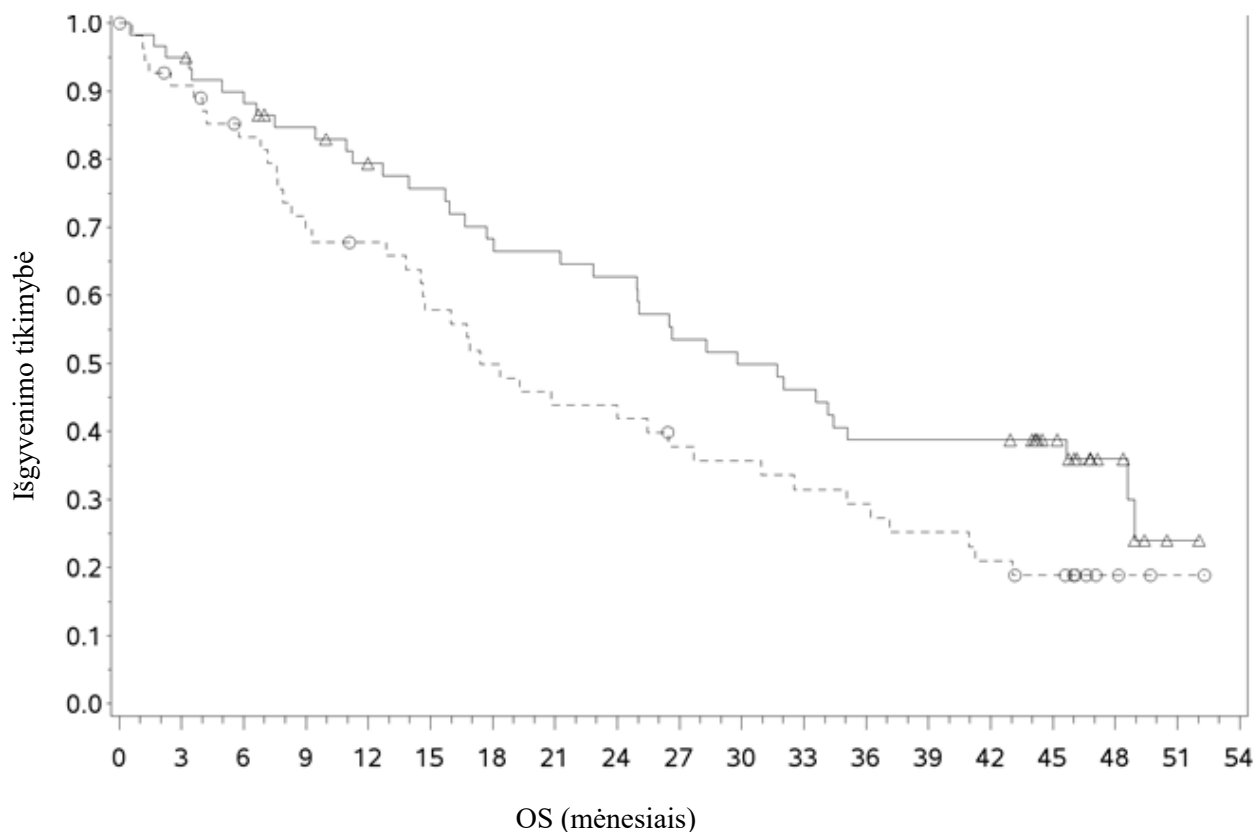
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Bendrasis išgyvenamumas (OS)**		
Rizikos santykis [95 % PI]	0,59 [0,37, 0,93]	
Stratifikuoto log-rank testo p rodmuo*	0,0217***	
OS mediana mėnesiais [95 % PI]	29,80 [22,87, 45,67]	17,41 [13,83, 27,70]

* p rodmuo apskaičiuotas remiantis log-rank testu stratifikavus pagal ligos stadiją įtraukimo į tyrimą metu (I-II arba III pagal Tarptautinę stadijų sistemą) ir iki randomizacijos taikytų gydymo eilių skaičių (2-3 arba ≥ 4).

** Iš anksto numatyta galutinė *OS* analizė atlikta įvykus bent 78 mirtims (minimalus stebėjimo laikotarpis – 45,0 mėn.).

*** Galutinė *OS* analizė peržengė iš anksto nustatytą statistinio reikšmingumo alfa ribą ($p \leq 0,20$) ir tikslų 0,05 lygį.

4 paveikslas. Bendrasis išgyvenamumas tyrimo Nr. CA204125 metu



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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 (įvykiai: 37/60), mediana ir 95 % PI: 29,80 (22,87, 45,67)
 ---○--- Pd (įvykiai: 41/57), mediana ir 95 % PI: 17,41 (13,83, 27,70)
 E-Pd plg. su Pd – rizikos santykis ir 95 % PI: 0,59 (0,37, 0,93)
 80 % PI: 0,59 (0,44, 0,79), p rodmuo: 0,0217

Koreguotas alfa lygis = 0,2.

Simboliai nurodo cenzūruotus stebėjimus.

Stratifikuota pagal ligos stadiją įtraukimo į tyrimą metu (I-II arba III pagal Tarptautinę stadijų sistemą) ir iki randomizacijos taikytų gydymo eilių skaičių (2-3 arba ≥ 4).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginės mielomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Elotuzumabo farmakokinetikos (FK) tyrimuose dalyvavo mielomine liga sergantys pacientai. Elotuzumabo farmakokinetika yra netiesinė: jo klirensas mažėja didinant dozę nuo 0,5 iki 20 mg/kg ks.

Absorbcija

Elotuzumabas vartojamas į veną, todėl biologinis prieinamumas yra nedelsiamas ir visiškas.

Pasiskirstymas

Pagal rekomendacijas dozuojamo elotuzumabo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis, kai susidaro pusiausvyros koncentracija kartu vartojant lenalidomidą ir deksametazoną, yra 5,7 l (variacijos koeficientas (VK) – 23 %), o kartu vartojant pomalidomidą ir deksametazoną – 5,6 l (VK – 21 %).

Biotransformacija

Elotuzumabo metabolizmo mechanizmai nėra apibūdinti. Tikėtina, kad elotuzumabas, būdamas IgG monokloniniu antikūnu, vykstant katabolizmui skyla į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Elotuzumabo bendro klirenso geometrinis vidurkis, kai būna susidariusi pusiausvyros koncentracija vartojant jo 10 mg/kg ks dozę kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, yra 0,194 l per parą (VK - 62,9 %). Nutraukus elotuzumabo vartojimą (kartu su lenalidomidu ir deksametazonu arba kartu su pomalidomidu ir deksametazonu), elotuzumabo koncentracija per 3 mėnesius sumažėja iki maždaug 3 % (per 5 pusinius periodus pašalinama maždaug 97 %) populiacijai numatytos pusiausvyrinės maksimalios koncentracijos serume.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos FK analize (naudoti 440 pacientų duomenys), elotuzumabo klirensas didėja didėjant ks, tai paremia kūno svoriu paremtą dozavimą. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai reikšmingos įtakos elotuzumabo klirensui neturi šie faktoriai: amžius, lytis, rasė, pradinė laktatdehidrogenazės (LDH) koncentracija, albumino koncentracija, sutrikusi inkstų funkcija, lengvai sutrikusi kepenų funkcija bei kartu vartojami lenalidomidai ir deksametazonas ar pomalidomidai ir deksametazonas. Nuo taikinių priklausomas elotuzumabo klirensas didėjo didėjant M baltymo koncentracijai serume.

Sutrikusi inkstų funkcija

Atviro tyrimo Nr. CA204007 metu vertinta kartu su lenalidomidu ir deksametazonu vartojamo elotuzumabo farmakokinetika daugine mieloma sergančių pacientų, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (klasifikuojamas remiantis CrCl rodmeniu) organizme. Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis elotuzumabo farmakokinetikai buvo vertinamas tiriant pacientus, kurių inkstų funkcija buvo normali (CrCl > 90 ml/min.; N = 8), kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai gydymas dializėmis nereikalingas (CrCl < 30 ml/min.; N = 9) arba kurie sirgo galutinės stadijos inkstų liga ir kuriuos reikėjo gydyti dializėmis (CrCl < 30 ml/min.; N = 9). Kliniškai reikšmingų elotuzumabo farmakokinetikos skirtumų lyginant pacientus, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai gydyti dializėmis reikėjo arba nereikėjo), ir pacientus, kurių inkstų funkcija buvo normali, nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Empliciti yra IgG1 monokloninis antikūnas, kuris daugiausia šalinamas vykstant katabolizmui. Vadinas, nėra tikėtina, kad kepenų funkcijos sutrikimas keičia elotuzumabo klirensą. Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis Empliciti klirensui buvo vertinamas atliekant pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (BB ≤ VNR ir AST aktyvumas > VNR arba BB koncentracija 1-1,5 karto < VNR ir yra bet koks AST aktyvumas; N = 33), populiacijos FK analizę. Kliniškai reikšmingų Empliciti klirenso skirtumų lyginant pacientus, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientus, kurių kepenų funkcija buvo normali, nenustatyta. Elotuzumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo (BB koncentracija 1,5-3 kartus > VNR ir yra bet koks AST aktyvumas) arba sunkus (BB koncentracija 3 kartus > VNR ir yra bet koks AST aktyvumas) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Elotuzumabas atpažįsta tik žmogaus SLAMF7 baltymą. Elotuzumabas neatpažįsta ne žmogaus SLAMF7 baltymo formų, todėl tyrimų su gyvūnais metu gauti *in vivosaugumo* duomenys nėra aktualūs. Dėl tos pačios priežasties neatlikta elotuzumabo kancerogeninio poveikio ir toksinio poveikio vislumui bei embrionui ir vaisiui tyrimų su gyvūnais. Ikiklinikinės saugumo informacijos

daugiausia gauta ribotų žmogaus ląstelių ir audinių tyrimų *in vitro* metu, su saugumu susijusių duomenų nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio citratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Po paruošimo ir praskiedimo

Paruoštą tirpalą iš flakono į infuzijų maišelį būtina perkelti nedelsiant.

Nustatyta, kad paruoštas ir praskiestas tirpalas, laikomas 2°C - 8°C temperatūroje ir nuo šviesos apsaugotoje vietoje, cheminiu ir fiziniu požiūriu išlieka stabilus 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jei paruoštas tirpalas nevertojamas nedelsiant, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo atsako vartotojas, tačiau paprastai 2°C - 8°C temperatūroje ir nuo šviesos apsaugotoje vietoje laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas. Paruošto ar praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Infuzinį tirpalą 20°C – 25°C temperatūroje ir kambario apšvietime bendru 24 valandų laikotarpiu galima laikyti ne ilgiau kaip 8 valandas. Šis 8 valandų laikotarpis turi apimti ir vaistinio preparato infuzijos laiką.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ar praskiesto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml I tipo stiklo flakonas, uždarytas pilku butilo kamščiu, padengtu gofruotu aliuminio gaubtu su nuplėšiamu polipropileno diskeliu, flakone yra 300 mg arba 400 mg elotuzumabo. Nuplėšiamas gaubto diskelis yra dramblio kaulo spalvos (300 mg flakonas) arba mėlynas (400 mg flakonas). Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dozės apskaičiavimas

Apskaičiuokite dozę (mg) ir jai reikiamą flakonų (10 mg/kg arba 20 mg/kg) kiekį pagal paciento ks. Visai pacientui skirtai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno Empliciti flakono.

- Bendra elotuzumabo dozė mg yra lygi paciento ks (kg), padaugintam iš elotuzumabo dozės (10 mg/kg arba 20 mg/kg, žr. 4.2 skyrių).

Flakonuose esančių miltelių tirpinimas

Aseptinėmis sąlygomis kiekvieno Empliciti flakono turinys ištirpinamas naudojant tinkamo dydžio švirksštą ir 18 dydžio arba mažesnę adatą, kaip nurodyta 12 lentelėje. Švirksčiant injekcinį vandenį, gali būti jaučiamas nedidelis priešingos krypties spaudimas, tai normalu.

12 lentelė. Tirpinimo instrukcijos

Stiprumas	Tirpinimui reikalingas injekcinio vandens kiekis	Galutinis ištirpinto Empliciti tūris flakone (įskaitant kietų miltelių sukeltą tūrio pokytį)	Koncentracija po ištirpinimo
300 mg flakonas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg flakonas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Flakonas laikomas apverstas, tirpalas sukamas sukinejant flakoną, kad ištirptų liofilizuoti milteliai. Po to flakonas kelis kartus pavartomas, kad ištirptų milteliai, kurių gali būti flakono viršutinėje dalyje ar ant kamščio. Reikia vengti intensyvaus sukiojimo, NEGALIMA KRATYTI. Liofilizuoti milteliai turi ištirpti greičiau nei per 10 minučių.

Kai likusios dalelės visiškai ištirpsta, tirpalas paliekamas pastovėti 5-10 minučių. Paruoštas tirpalas būna bespalvis ar šiek tiek gelsvas ir skaidrus arba labai opalinis. Empliciti prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Jei yra bet kokių dalelių arba spalvos pokyčių, tirpalą reikia išpilti.

Infuzinio tirpalo ruošimas

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinio infuzinio tirpalo koncentracija būtų nuo 1 mg/ml iki 6 mg/ml. Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūrį reikia parinkti taip, kad vartojant bet kokią Empliciti dozę jo tūris neviršytų 5 ml/kg paciento ks.

Apskaičiuokite infuziniam tirpalui reikalingą skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo) tūrį (ml).

Iš kiekvieno flakono ištraukite apskaičiuotai dozei reikalingą tūrį (iki 16 ml iš 400 mg flakono ir 12 ml iš 300 mg flakono). Vaistinio preparato kiekis kiekviename flakone yra šiek tiek didesnis, kad būtų pakankamas ištraukti skirto tirpalo tūrį.

Iš visų flakonų perkelkite ištrauktus tūrius, kurių reikia atsižvelgiant į konkrečiam pacientui apskaičiuotą dozę, į vieną iš polivinilchlorido arba poliolefino pagamintą infuzijos maišelį, kuriame yra apskaičiuotas skiediklio tūris. Švelniai sumaišykite infuzinį tirpalą, sukiodami jį rankose. Nekratykite.

Empliciti yra skirtas vartoti tik vieną kartą. Jeigu flakone liktų nesuvartoto vaistinio preparato, jį reikia išmesti.

Vartojimas

Visą Empliciti infuziją būtina atlikti naudojant infuzinį rinkinį ir sterilų, nepirogeninį, baltymus mažai prijungiantį filtrą (porų dydis 0,2-1,2 μm) automatine infuzine pompa.

Empliciti infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

- PVC ir poliolefino talpyklėmis
- PVC infuziniais rinkiniais
- polietersulfono ir nailono į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais, kurių porų dydis 0,2-1,2 μm.

Empliciti 10 mg/kg ks dozė pradamas infuzuoti 0,5 ml/min., o 20 mg/kg ks dozė – 3 ml/min. greičiu. Jei toleruojama gerai, infuzijos greitį galima laipsniškai didinti taip, kaip nurodyta 3 ir 4 lentelėse (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Vartojimo metodas“). Maksimalus infuzijos greitis negali būti didesnis kaip 5 ml per min.

Empliciti infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jei paruoštas tirpalas nevertojamas nedelsiant, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo atsako vartotojas, tačiau paprastai 2°C - 8°C temperatūroje ir nuo šviesos apsaugotoje vietoje laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas. Paruošto ar praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Infuzinį tirpalą 20°C – 25°C temperatūroje ir kambario apšvietime bendru 24 valandų laikotarpiu galima laikyti ne ilgiau kaip 8 valandas. Šis 8 valandų laikotarpis turi apimti ir vaistinio preparato infuzijos laiką.

Atliekų tvarkymas

Likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1088/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. gegužės 11 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gruodžio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Empliciti 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
elotuzumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 300 mg elotuzumabo.
Po ištirpinimo kiekviename ml koncentrato yra 25 mg elotuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio citratas, citrinų rūgštis monohidratas ir polisorbatas 80 (E433). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1088/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Empliciti 300 mg milteliai koncentratui
elotuzumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 300 mg elotuzumabo.
Po ištirpinimo kiekviename ml koncentrato yra 25 mg elotuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio citratas, citrinų rūgštis monohidratas ir polisorbatas 80 (E433). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

300 mg milteliai koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
i.v.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1088/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Empliciti 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
elotuzumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 400 mg elotuzumabo.
Po ištirpinimo kiekviename ml koncentrato yra 25 mg elotuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio citratas, citrinų rūgštis monohidratas ir polisorbatas 80 (E433). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1088/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Empliciti 400 mg milteliai koncentratui
elotuzumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 400 mg elotuzumabo.
Po ištirpinimo kiekviename ml koncentrato yra 25 mg elotuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio citratas, citrinų rūgštis monohidratas ir polisorbatas 80 (E433). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

400 mg milteliai koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
i.v.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1088/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Empliciti 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Empliciti 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

elotuzumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Empliciti ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Empliciti
3. Kaip vartoti Empliciti
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Empliciti
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Empliciti ir kam jis vartojamas

Empliciti sudėtyje yra veikliosios medžiagos elotuzumabo, kuris yra monokloninis antikūnas, t. y. tam tikras baltymas, skirtas atpažinti tam tikras medžiagas-taikinius organizme ir prisitvirtintų prie jų. Elotuzumab prisijungia prie numatyto taikinio-baltymo, vadinamo SLAMF7. SLAMF7 dideliais kiekiais randamas dauginės mielomos ląstelių bei tam tikrų imuninės sistemos ląstelių (natūralių ląstelių-žudikių) paviršiuje. Ant dauginės mielomos ląstelių ar natūralių ląstelių-žudikių prie SLAMF7 prisijungęs elotuzumabas skatina Jūsų imuninę sistemą atakuoti ir sunaikinti dauginės mielomos ląsteles.

Empliciti vartojamas dauginei mielomai (kaulų čiulpų vėžiui) gydyti suaugusiems. Empliciti vartojamas kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, arba kartu su pomalidomidu ir deksametazonu. Dauginė mieloma yra tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų plazminėmis ląstelėmis, vėžys. Šios ląstelės nekontroliuojamai dalijasi ir kaupiasi kaulų čiulpuose. Tai sukelia kaulų ir inkstų pažeidimą.

Empliciti vartojamas taip atvejais, kai vėžys nereaguoja į tam tikrą gydymą arba po jo atsinaujina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Empliciti

Empliciti vartoti negalima:

- jeigu yra alergija elotuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jei abejojate, pasikalbėkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su infuzija susijusios reakcijos

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kuri 4 skyriaus pradžioje paminėta su infuzija susijusios reakcijos. Toks šalutinis poveikis dažniausiai pasireiškia per pirmosios dozės infuziją arba po jos. Infuzijos metu ir po Jos Jūs būsite stebimi, ar neatsiranda tokio poveikio požymių.

Atsižvelgiant į su infuzija susijusios reakcijos sunkumą, Jums gali prireikti papildomo gydymo komplikacijų profilaktikai ar simptomų palengvinimui arba Empliciti infuzija gali būti sustabdyta. Kai simptomai išnyksta arba palengvėja, infuziją galima tęsti mažesniu greičiu ir, jei simptomai neatsinaujina, jų laipsniškai didinti. Jei pasireiškia sunki su infuzija susijusi reakcija, gydytojas gali nuspręsti gydymo Empliciti nebetęsti.

Prieš kiekvieną Empliciti infuziją Jums bus skiriama vaistų, vartojamų siekiant sumažinti su infuzija susijusias reakcijas (žr. 3 skyriaus „Kaip vartoti Empliciti“ poskyrį „Prieš kiekvieną infuziją vartojami vaistai“).

Prieš pradėdami gydymą Empliciti, turite perskaityti visų kartu su Empliciti vartojamų vaistų pakuotės lapeliuose pateikiamus išpėjimus ir atsargumo priemones, kad susipažintumėte su informacija, susijusia su šiais vaistais. Kai vartojama lenalidomido, ypač svarbu laikytis su nėštumo tyrimais ir jo išvengimu susijusių nurodymų (žr. šio skyriaus poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Vaikams ir paaugliams

Empliciti nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Empliciti

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Empliciti vartojančioms moterims

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo laikotarpiu Empliciti vartoti negalima, nebent tai konkrečiai Jums nurodė gydytojas. Empliciti poveikis nėščioms moterims arba galimas žalingas poveikis dar negimusiam vaikui nėra žinomas.

- Vaisingos moters gydymo metu ir 120 dienų po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Jei Empliciti vartojimo metu pastosite, apie tai pasakykite gydytojui.

Jei Empliciti vartojama kartu su lenalidomidu arba pomalidomidu, būtina laikytis atitinkamai lenalidomido arba pomalidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų (žr. lenalidomido arba pomalidomido pakuotės lapelį). **Tikėtina, kad lenalidomidas ir pomalidomidas yra žalingi dar negimusiam vaikui.**

Nežinoma, ar elotuzumabas išsiskiria į motinos pieną ir ar krūtimi maitinamam kūdikiui kyla kokia nors rizika. Elotuzumabas vartojamas kartu su lenalidomidu arba pomalidomidu, todėl žindymą būtina nutraukti dėl lenalidomido arba pomalidomido vartojimo.

Empliciti vartojantiems vyrams

Turite naudoti prezervatyvą gydymo Empliciti metu ir 180 dienų po jo nutraukimo, siekiant užtikrinti, kad Jūsų partnerė nepastotų.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Empliciti poveikis gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus nėra tikėtinas. Vis dėlto jei pasireiškia su infuzija susijusi reakcija (karščiavimas, šaltkrėtis, didelis kraujospūdis; žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite mechanizmų tol, kol reakcija neišnyks.

Empliciti sudėtyje yra natrio

Pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Empliciti, jeigu Jums ribojamas natrio (druskos) kiekis maiste. Kiekvienoje šio vaisto 300 mg dozėje yra 3,92 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies) arba kiekvienoje 400 mg dozėje yra 5,23 mg natrio. Tai atitinka atitinkamai 0,2 % arba 0,3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Empliciti

Kokia Empliciti dozė vartojama

Empliciti dozė, kurią vartosite, bus apskaičiuota atsižvelgiant į Jūsų kūno svorį.

Kaip vartojamas Empliciti

Empliciti Jūs vartosite prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui. Vaitas bus vartojamas į veną, jį sulašinant (infuzuojant) per kelias valandas.

Empliciti vartojamas 28 dienų (4 savaitių) gydymo ciklais kartu su kitais vaistais, skirtais dauginėi mielomai gydyti.

Kartu vartojant lenalidomidą ir deksametazoną, Empliciti dozuojamas taip:

- 1 ir 2 ciklų metu – kartą per savaitę (1, 8, 15 ir 22 ciklo dienomis).
- 3 ir vėlesnių ciklų metu – kas 2 savaites (1 ir 15 ciklo dienomis).

Kartu vartojant pomalidomidą ir deksametazoną, Empliciti dozuojamas taip:

- 1 ir 2 ciklų metu – 1 kartą per savaitę (1, 8, 15 ir 22 ciklo dienomis);
- 3 ir vėlesnių ciklų metu – kas 4 savaites (pirmą ciklo dieną).

Gydytojas Jūsų gydymą Empliciti tęs tol, kol liga gerės ar išliks stabili ir šalutinis poveikis bus toleruojamas.

Prieš kiekvieną infuziją vartojami vaistai

Siekiant padėti susilpninti galimas su infuzija susijusias reakcijas, Jūs prieš kiekvieną Empliciti infuziją turėsite vartoti šių vaistų:

- vaisto alerginei reakcijai susilpninti (antihistamininio vaisto);
- vaisto uždegimui mažinti (deksametazono);
- vaisto skausmui ir karščiavimui mažinti (paracetamolio).

Praleidus Empliciti dozę

Empliciti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo dauginės mielomos. Jeigu bet kurio į gydymo schemą įtraukto vaisto vartojimas yra vėlinamas, sustabdomas arba nutraukiamas, gydytojas nuspręs, kaip bus tęsiamas jūsų gydymas.

Pavartojus per didelę Empliciti dozę

Empliciti Jums infuzuos sveikatos priežiūros specialistas, todėl nėra tikėtina, kad suvartosite per didelę dozę. Perdozavimo, kuris nėra tikėtinas, atveju gydytojas Jus stebės, ar neatsiranda šalutinio poveikio.

Nustojus vartoti Empliciti

Nutraukus gydymą Empliciti gali išnykti vaisto poveikis. Nenutraukite gydymo, nebent tai aptarėte su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Apie tai Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins šio gydymo teikiamą naudą ir su juo susijusią riziką.

Elotuzumabo klinikinių tyrimų metu pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Empliciti vartojimas sukėlė su infuzija susijusių reakcijų (žr. 2 skyriaus poskyrį „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“). **Jei infuzijos metu pasikusite blogai, apie tai nedelsdami pasakykite**

gydytojui arba slaugytojui. Toliau yra išvardyti su infuzija susijusioms reakcijoms būdingi simptomai:

- karščiavimas,
- šaltkrėtis,
- didelis kraujospūdis.

Gali atsirasti ir kitokių simptomų. Gydytojas, norėdamas kontroliuoti šiuos simptomus, gali apsvarstyti infuzijos greičio sumažinimą arba jos sustabdymą.

Kitoks šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Karščiavimas;
- gerklės skausmas;
- plaučių uždegimas;
- kūno svorio sumažėjimas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kosulys;
- įprastas peršalimas;
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- nuovargio ar silpnumo pojūtis.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Krūtinės skausmas;
- kraujo krešuliai venose (trombozė);
- skausmingas odos išbėrimas su pūslėmis (juosiančioji pūslelinė);
- naktinis prakaitavimas;
- nuotaikos pokyčiai;
- jautrumo (ypač odos) sumažėjimas;
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- skausmas burnos ar gerklės srityje arba gerklės opos.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Staigi gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireikš bet kuris paminėtas nepageidaujamas poveikis. Nebandykite patys lengvinti simptomų kitais vaistais.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [nacionaline pranešimo sistema](#), nurodyta [V priede](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Empliciti

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po ištirpinimo paruoštą tirpalą iš flakono į infuzijų maišelį būtina perkelti nedelsiant.

Po praskiedimo infuziją reikia užbaigti per 24 valandas. Vaistą būtina vartoti nedelsiant. Jei vaistas nevertojamas nedelsiant, infuzinį tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Empliciti sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra elotuzumabas.
Kiekviename miltelių flakone yra 300 mg arba 400 mg elotuzumabo.
Po ištirpinimo kiekviename ml koncentrato yra 25 mg elotuzumabo.
- Kitos (pagalbinės) medžiagos yra sacharozė, natrio citratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Empliciti sudėtyje yra natrio“), citrinų rūgšties monohidrato ir polisorbatas 80 (E433).

Empliciti išvaizda ir kiekis pakuotėje

Stikliniame flakone tiekiami Empliciti milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui) yra balti arba balkšvi, vientiso arba fragmentuoto gniužulėlio pavidalo.

Empliciti tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną.

Registruotojas

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

Gamintojas

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
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Empliciti paruošimas ir vartojimas

Dozės apskaičiavimas

Apskaičiuokite dozę (mg) ir jai reikiamą flakonų (10 mg/kg arba 20 mg/kg) kiekį pagal paciento kūno svorį (ks). Visai pacientui skirtai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno Empliciti flakono.

- Bendra elotuzumabo dozė mg yra lygi paciento ks kg, padaugintam iš elotuzumabo dozės (10 mg/kg arba 20 mg/kg).

Flakonuose esančių miltelių tirpinimas

Aseptinėmis sąlygomis kiekvieno Empliciti flakono turinys ištirpinamas naudojant tinkamo dydžio švirškštą ir 18 dydžio arba mažesnę adatą, kaip nurodyta 1 lentelėje. Švirksčiant injekcinį vandenį, gali būti jaučiamas nedidelis priešingos krypties spaudimas, tai normalu.

1 lentelė. Tirpinimo instrukcijos

Stiprumas	Tirpinimui reikalingas injekcinio vandens kiekis	Galutinis ištirpinto Empliciti tūris flakone	Koncentracija po ištirpinimo
300 mg flakonas	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg flakonas	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Flakonas laikomas apverstas, tirpalas sukamas sukinejant flakoną, kad ištirtų liofilizuoti milteliai. Po to flakonas kelis kartus pavartomas, kad ištirtų milteliai, kurių gali būti flakono viršutinėje dalyje ar ant kamščio. Reikia vengti intensyvaus sukiojimo, NEGALIMA KRATYTI. Liofilizuoti milteliai turi ištirti greičiau nei per 10 minučių.

Kai likusios dalelės visiškai ištirpsta, tirpalas paliekamas pastovėti 5-10 minučių. Paruoštas tirpalas būna bespalvis ar šiek tiek gelsvas ir skaidrus arba labai opalinis. Empliciti prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Jei yra bet kokių dalelių arba spalvos pokyčių, tirpalą reikia išpilti.

Infuzinio tirpalo ruošimas

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinio infuzinio tirpalo koncentracija būtų nuo 1 mg/ml iki 6 mg/ml. Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūrį reikia parinkti taip, kad vartojant bet kokią Empliciti dozę jo tūris neviršytų 5 ml/kg paciento ks.

Apskaičiuokite infuziniam tirpalui reikalingą skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo) tūrį (ml).

Iš kiekvieno flakono ištraukite apskaičiuotai dozei reikalingą tūrį (iki 16 ml iš 400 mg flakono ir 12 ml iš 300 mg flakono). Vaisto kiekis kiekviename flakone yra šiek tiek didesnis, kad būtų pakankamas ištraukti skirto tirpalo tūris.

Iš visų flakonų perkelkite ištrauktus tūrius, kurių reikia atsižvelgiant į konkrečiam pacientui apskaičiuotą dozę, į vieną iš polivinilchlorido arba poliolefino pagamintą infuzijos maišelį, kuriame yra apskaičiuotas skiediklio tūris. Švelniai sumaišykite infuzinį tirpalą, sukiodami jį rankose. Nekratykite.

Empliciti yra skirtas vartoti tik vieną kartą. Jeigu flakone liktų nesuvartotio vaisto, jį reikia išmesti.

Vartojimas

Visą Empliciti infuziją būtina atlikti naudojant infuzinį rinkinį ir sterilų, nepirogeninį, baltymus mažai prijungiantį filtrą (porų dydis 0,2-1,2 μm) automatine infuzine pompa.

Empliciti infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

- PVC ir poliolefino talpyklėmis
- PVC infuziniais rinkiniais
- polietersulfono ir nailono į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais, kurių porų dydis 0,2-1,2 µm.

Empliciti 10 mg/kg ks infuzijos greitis

Empliciti 10 mg/kg ks pradamas infuzuoti 0,5 ml/min. greičiu. Jei toleruojama gerai, infuzijos greitį galima laipsniškai didinti taip, kaip nurodyta 2 lentelėje. Maksimalus infuzijos greitis negali būti didesnis kaip 5 ml per min.

2 lentelė. Empliciti 10 mg/kg ks infuzijos greitis

Pirmo ciklo pirmą dozę		Pirmojo ciklo antrą dozę		Pirmojo ciklo trečia ir ketvirta dozės bei visi kiti ciklai
Laiko intervalas	Greitis	Laiko intervalas	Greitis	Greitis
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.*	-	-	

* Tokiu greičiu infuzija tęsiama iki pabaigos.

Empliciti 20 mg/kg ks infuzijos greitis

Empliciti 20 mg/kg ks pradamas infuzuoti 3 ml/min. greičiu. Jei toleruojama gerai, infuzijos greitį galima laipsniškai didinti kaip nurodyta 3 lentelėje. Didžiausias infuzijos greitis turi neviršyti 5 ml/min.

Jeigu 10 mg/kg ks dozės infuzijos greitis buvo padidintas iki 5 ml/min., tai pirmosios 20 mg/kg ks dozės infuzijos metu jį reikia sumažinti iki 3 ml/min.

3 lentelė. Empliciti 20 mg/kg ks infuzijos greitis

Pirmoji dozė		Antroji ir visos vėlesnės dozės
Laiko intervalas	Greitis	Greitis
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Tokiu greičiu infuzija tęsiama iki pabaigos.

Empliciti infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jei paruoštas tirpalas nevartojamas nedelsiant, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo atsako vartotojas, tačiau paprastai 2°C - 8°C temperatūroje ir nuo šviesos apsaugotoje vietoje laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas. Paruošto ar praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Infuzinį tirpalą 20°C – 25°C temperatūroje ir kambario apšvietime bendru 24 valandų laikotarpiu galima laikyti ne ilgiau kaip 8 valandas. Šis 8 valandų laikotarpis turi apimti ir vaisto infuzijos laiką.

Atliekų tvarkymas

Likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.