

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Empliciti 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Empliciti 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Empliciti 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass med pulver inneholder 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass med pulver inneholder 400 mg elotuzumab.

Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrat 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab er produsert i NS0-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Pulveret er en hvit til off-white hel eller fragmentert kake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Empliciti er indisert, i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

Empliciti er indisert, i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og sykdomsprogresjon er vist med siste behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med elotuzumab bør igangsettes og følges opp av leger med erfaring i behandling av myelomatose.

Premedisinering for forebygging av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Følgende premedisinering skal administreres til pasienter 45 - 90 minutter før infusjon av Empliciti (se pkt. 4.4):

- Deksametason 8 mg intravenøst
- H1-blokker: Difenhydramin (25 - 50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende H1-blokker.
- H2-blokker: Ranitidin (50 mg intravenøst eller 150 mg oralt) eller tilsvarende H2-blokker.
- Paracetamol (650 - 1000 mg oralt).

Håndtering av IRR

Dersom det oppstår en IRR \geq grad 2 under Empliciti-administrering, skal infusjonen avbrytes. Ved bedring til \leq grad 1, bør behandling med Empliciti gjenopptas ved 0,5 ml/min og kan gradvis økes

med en hastighet på 0,5 ml/min hvert 30. minutt, avhengig av toleranse, til den hastigheten hvor IRR oppstod. Dersom IRR ikke kommer tilbake, kan opptrappingen gjenopptas (se tabell 3 og 4).

Hos pasienter som opplever en IRR bør vitale tegn overvåkes hvert 30. minutt i 2 timer etter avsluttet Empliciti-infusjon. Dersom IRR kommer tilbake, skal infusjonen med Empliciti avsluttes og ikke gjenopptas samme dag (se pkt. 4.4). Svært alvorlige IRR (\geq grad 3) kan kreve permanent seponering av Empliciti-behandling og akuttbehandling.

Dosering ved administrasjon med lenalidomid og deksametason

Lengden av hver behandlingssyklus er 28 dager, se tabell 1 for doseringsplanen.

Behandlingen bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Den anbefalte dosen med Empliciti er 10 mg/kg kroppsvekt (kv) administrert intravenøst hver uke på dag 1, 8, 15 og 22 i de første to behandlingssyklusene og deretter hver 2. uke på dag 1 og 15.

Den anbefalte dosen med lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Ved administrering samme dag gis lenalidomid-dosen minst 2 timer etter Empliciti-infusjon.

Administreringen av deksametason er som følger:

- På dager med Empliciti-administrering bør 28 mg deksametason gis oralt én gang daglig mellom 3 og 24 timer før Empliciti og 8 mg gis intravenøst mellom 45 og 90 minutter før Empliciti på dag 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser.
- På dager hvor Empliciti ikke administreres, men hvor en dose med deksametason er planlagt (dag 8 og 22 i 3. syklus og alle påfølgende sykluser) bør 40 mg deksametason gis oralt.

Tabell 1: Anbefalt doseringsplan for Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason

Syklus	28-dagers syklus 1 og 2				28-dagers syklus 3+			
Dag i syklus	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedisinering	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg kv) intravenøst	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) oralt	Dag 1-21				Dag 1-21			
Deksametason (mg) oralt	28	28	28	28	28	40	28	40
Dag i syklus	1	8	15	22	1	8	15	22

For ytterligere informasjon vedrørende lenalidomid og deksametason, se tilhørende preparatomtaler.

Dosering ved administrasjon med pomalidomid og deksametason

Lengden av hver behandlingssyklus er 28 dager, se tabell 2 for doseringsplanen.

Behandlingen bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Den anbefalte dosen med Empliciti er 10 mg/kg kv administrert intravenøst hver uke på dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingssyklus i de første to syklusene og deretter 20 mg/kg kv administrert på dag 1 i hver etterfølgende behandlingssyklus.

Den anbefalte dosen med pomalidomid er 4 mg oralt én gang daglig på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Ved administrering samme dag gis pomalidomid-dosen minst 2 timer etter Empliciti-infusjon.

Administrering av deksametason til voksne ≤ 75 år og > 75 år

- På dager som Empliciti administreres skal pasienter ≤ 75 år gis 28 mg deksametason oralt mellom 3 og 24 timer før Empliciti og i tillegg 8 mg intravenøst mellom 45 og 90 minutter før Empliciti. Pasienter > 75 år skal gis 8 mg deksametason oralt mellom 3 og 24 timer før Empliciti i tillegg til 8 mg intravenøst mellom 45 og 90 minutter før Empliciti.
- På dager hvor Empliciti ikke administreres, men hvor en dose med deksametason er planlagt (dag 8 15 og 22 i 3. syklus og alle påfølgende sykluser) skal 40 mg deksametason gis oralt til pasienter ≤ 75 år og 20 mg skal gis oralt til pasienter > 75 år.

Tabell 2: Anbefalt doseringsplan for Empliciti i kombinasjon med pomalidomid og deksametason

Syklus	28-dagers syklus 1 og 2				28-dagers syklus 3+				
	Dag i syklus	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedisinering	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg kv) intravenøst	10	10	10	10	20				
Pomalidomid (4 mg) oralt	Dag 1-21				Dag 1-21				
Deksametason (mg) intravenøst	8	8	8	8	8				
Deksametason (mg) oralt ≤ 75 år	28	28	28	28	28	40	40	40	
Deksametason (mg) oralt > 75 år	8	8	8	8	8	20	20	20	
Dag i syklus	1	8	15	22	1	8	15	22	

For ytterligere informasjon vedrørende pomalidomid og deksametason, se tilhørende preparatomtaler.

For instruksjoner vedrørende infusjonshastighet, se Administrasjonsmåte nedenfor.

Utsatt dosering, avbrudd eller seponering

Dersom dosen med et av legemidlene blir utsatt, avbrutt eller seponert, kan behandlingen med de andre legemidlene fortsette som planlagt. Dersom oral eller intravenøs deksametason blir utsatt eller seponert, bør imidlertid administreringen av Empliciti baseres på en klinisk vurdering (f.eks. risiko for hypersensitivitet) (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av Empliciti er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2). Data vedrørende effekt og sikkerhet av Empliciti hos pasienter ≥ 85 år er svært begrenset. Doseringen av deksametason i kombinasjon med pomalidomid, justeres etter alder. Se administrering av deksametason til voksne ≤ 75 år og > 75 år ovenfor.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Empliciti er nødvendig hos pasienter med lett (kreatininclearance (CrCl) = 60 - 89 ml/min), moderat (CrCl = 30 - 59 ml/min) eller alvorlig (CrCl < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, eller terminal nyresvikt som krever dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Empliciti er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin (TB) \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller TB $<$ 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT). Empliciti er ikke undersøkt hos pasienter med moderat (TB $>$ $1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) eller alvorlig (TB $>$ $3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Empliciti hos den pediatriske populasjonen ved indikasjonen myelomatose.

Administrasjonsmåte

Empliciti er kun til intravenøs bruk.

Infusjonshastighet for Empliciti 10 mg/kg kv

Administreringen av den rekonstituerte og fortynnete oppløsningen skal innledes med en infusjonshastighet på 0,5 ml/min. Dersom infusjonen tolereres godt, kan infusjonshastigheten økes trinnvis som beskrevet i tabell 3. Maksimal infusjonshastighet bør ikke overskride 5 ml/min.

Tabell 3: Infusjonshastighet for Empliciti 10 mg/kg kv

Syklus 1, 1. dose		Syklus 1, 2. dose		Syklus 1, 3. og 4. dose og alle påfølgende sykluser
Tidsintervall	Hastighet	Tidsintervall	Hastighet	Hastighet
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*	-	-	

* Fortsett med denne hastigheten inntil infusjonen er fullført.

Infusjonshastighet for Empliciti 20 mg/kg kv

Administreringen av den rekonstituerte og fortynnete oppløsningen skal innledes med en infusjonshastighet på 3 ml/min. Dersom infusjonen tolereres godt, kan infusjonshastigheten økes trinnvis som beskrevet i tabell 4. Maksimal infusjonshastighet bør ikke overskride 5 ml/min. Pasienter som har fått økt infusjonshastigheten til 5 ml/min ved dosering på 10 mg/kg kv må redusere infusjonshastigheten til 3 ml/min ved første infusjon med dosering på 20 mg/kg kv.

Tabell 4: Infusjonshastighet for Empliciti 20 mg/kg kv

Dose 1		Dose 2 og alle etterfølgende doser
Tidsintervall	Hastighet	Hastighet
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Fortsett med denne hastigheten inntil infusjonen er fullført.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Preparatomtalene for lenalidomid, pomalidomid og deksametason som brukes i kombinasjon med Empliciti skal gjennomgås før oppstart av behandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

IRR

IRR er rapportert hos pasienter som har fått elotuzumab (se pkt. 4.8).

Premedisinering bestående av deksametason, H1-blokker, H2-blokker og paracetamol skal administreres før infusjon av Empliciti (se pkt. 4.2 Premedisinering). Frekvensen av IRR var mye høyere hos pasienter som ikke hadde blitt premedisinert.

Dersom noen av symptomene på en IRR når grad ≥ 2 , skal Empliciti-infusjonen avbrytes og hensiktsmessige medisinske og støttende tiltak igangsettes. Vitale tegn bør overvåkes hvert 30. minutt i 2 timer etter avsluttet Empliciti-infusjon. Så snart reaksjonen har bedret seg (symptomer \leq grad 1), kan Empliciti gjenopptas med en infusjonshastighet på 0,5 ml/min. Dersom ikke symptomer kommer tilbake, kan infusjonshastigheten gradvis trappes opp hvert 30. minutt til maksimalt 5 ml/min (se pkt. 4.2 Administrasjonsmåte).

Svært alvorlige IRR kan kreve permanent seponering av Empliciti-behandling og medisinsk akuttbehandling. Pasienter med milde eller moderate IRR kan få Empliciti med en redusert infusjonshastighet og nøye overvåking (se pkt. 4.2 Administrasjonsmåte).

Vilkår for bruk av legemidler sammen med Empliciti

Empliciti brukes i kombinasjon med andre legemidler. Vilkår for bruk som gjelder for disse legemidlene gjelder derfor også for kombinasjonsbehandlingen. Preparatomtalen for alle legemidler som brukes i kombinasjon med Empliciti skal gjennomgås før oppstart av behandling.

Infeksjoner

I kliniske studier hos pasienter med myelomatose var forekomsten av alle infeksjoner, inkludert pneumoni, høyere hos pasienter behandlet med Empliciti (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes og infeksjoner bør håndteres med standardbehandling.

Sekundære primære maligniteter (SPM)

I en klinisk studie hos pasienter med myelomatose som sammenlignet behandling med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason vs. behandling med lenalidomid og deksametason (CA204004), var forekomsten av SPM, og spesielt av solide tumorer og hudkreft (andre enn melanom), høyere hos pasienter behandlet med Empliciti (se pkt. 4.8). SPM er kjent for å være forbundet med lenalidomid-eksponering, noe som ble mer uttalt hos pasienter behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason vs. lenalidomid og deksametason. Frekvensen av hematologiske maligniteter var lik i de to behandlingsarmene. Pasienter bør overvåkes for utvikling av SPM.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 3,92 mg natrium per 300 mg hetteglass eller 5,23 mg natrium per 400 mg hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,2 % og 0,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført. Empliciti, som et humanisert monoklonalt antistoff, forventes ikke å bli metabolisert av cytochrom P450 (CYP)-enzymer eller andre legemiddel-metaboliserende enzymer. Hemming eller induksjon av disse enzymene ved samtidig administrering med andre legemidler forventes ikke å påvirke farmakokinetikken til Empliciti.

Empliciti kan påvises i serumproteinelektroforese (SPEP) og ved immunfiksering i serum hos myelompasienter og kan interferere med riktig responsklassifisering. Tilstedeværelse av elotuzumab i pasientens serum kan forårsake en liten topp i begynnelsen av gamma-regionen på SPEP som tilsvarer IgG κ ved immunfiksering i serum. Denne interferensen kan påvirke vurderingen av fullstendig respons og mulig tilbakefall fra fullstendig respons hos pasienter med IgG kappa myelomprotein. I tilfeller hvor det påvises ekstra topper ved immunfiksering i serum bør en mulig biklonal gammopati utelukkes.

Preparatomtalen for lenalidomid, pomalidomid og deksametason som brukes i kombinasjon med Empliciti skal gjennomgås før oppstart av behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Empliciti bør ikke brukes av kvinner i fertil alder, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med elotuzumab nødvendig. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 120 dager etter behandlingen er avsluttet.

Mannlige pasienter må bruke sikker prevensjon under og i 180 dager etter behandling dersom partneren er gravid, eller i fertil alder og ikke bruker sikker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen erfaring med bruk av elotuzumab hos gravide kvinner. Elotuzumab gis i kombinasjon med lenalidomid, som er kontraindisert under graviditet. Det finnes ingen data fra dyr vedrørende effekt på reproduksjonstoksistet, på grunn av mangel på en passende dyremodell. Empliciti skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med elotuzumab nødvendig.

Preparatomtalene for alle legemidler som brukes i kombinasjon med Empliciti skal gjennomgås før oppstart av behandling. Når Empliciti brukes sammen med lenalidomid eller pomalidomid er det en risiko for fosterskade, inkludert alvorlige livstruende fødselsdefekter hos mennesker forbundet med disse legemidlene. Det er nødvendig å følge retningslinjer for å unngå graviditet, inkludert testing og prevensjon. Lenalidomid og pomalidomid er tilstede i blodet og sæden til pasienter som får legemidlet. Se preparatomtalen for retningslinjer vedrørende krav til prevensjon grunnet tilstedeværelse og overføring til sæd og for ytterligere detaljer. Pasienter som får Empliciti i kombinasjon med lenalidomid eller pomalidomid bør følge det graviditetsforebyggende programmet for henholdsvis lenalidomid eller pomalidomid.

Amming

Det forventes ikke at elotuzumab blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Elotuzumab gis i kombinasjon med lenalidomid eller pomalidomid, og amming skal opphøre på grunn av bruken av lenalidomid eller pomalidomid.

Fertilitet

Studier for å evaluere effekten av elotuzumab på fertilitet er ikke utført. Effekten av elotuzumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På bakgrunn av rapporterte bivirkninger er det ikke forventet at Empliciti har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever IRR bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsdata for elotuzumab, sammenslått på tvers av 8 kliniske studier, er undersøkt hos totalt 682 pasienter med myelomatose behandlet med elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (451 pasienter), bortezomib og deksametason (103 pasienter) eller pomalidomid og deksametason (128 pasienter). De fleste bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Den alvorligste bivirkningen som kan oppstå under elotuzumab-behandling er pneumoni.

De vanligste bivirkningene (oppstod hos > 10 % av pasientene) ved elotuzumab-behandling var IRR, diaré, herpes zoster, nasofaryngitt, hoste, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, lymfopeni og vektreduksjon.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos 682 pasienter med myelomatose behandlet med elotuzumab i 8 kliniske studier er presentert i tabell 5.

Bivirkninger er presentert i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad innen hver frekvenskategori.

Tabell 5: Bivirkninger hos pasienter med myelomatose behandlet med Empliciti

Organklassesystem	Bivirkninger	Total frekvens	Grad 3/4 frekvens
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Pneumoni ^a	Svært vanlige	Vanlige
	Herpes zoster ^b	Vanlige	Mindre vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige	Vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Lymfopeni ^c	Svært vanlige	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Anafylaktisk reaksjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hypersensitivitet	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Humørforandring	Vanlige	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Hypoestesi	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>	Dyp venetrombose	Vanlige	Vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Hoste ^d	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Orofaryngeal smerte	Vanlige	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Diaré	Svært vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudsykdommer</i>	Nattesvette	Vanlige	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Brystsmerter	Vanlige	Vanlige
	Fatigue	Svært vanlige	Vanlige
	Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
<i>Undersøkelser</i>	Vektreduksjon	Svært vanlige	Mindre vanlige
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	Infusjonsrelatert reaksjon	Vanlige	Mindre vanlige

^a Betegnelsen pneumoni er en gruppering av følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriell pneumoni, fungal pneumoni, pneumoni influenza og pneumokokkpneumoni.

^b Betegnelsen herpes zoster er en gruppering av følgende termer: Herpes zoster, oral herpes og herpes virusinfeksjon.

^c Betegnelsen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og redusert antall lymfocytter.

^d Betegnelsen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftveis hostesyndrom.

Eksponeringsjusterte frekvenser av bivirkninger (alle grader og grad 3/4) i CA204004, en klinisk studie hos pasienter med myelomatose som sammenlignet behandling med Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (n = 318) vs. behandling med lenalidomid og deksametason (n = 317), er vist i tabell 6.

Tabell 6: CA204004: Eksponeringsjusterte frekvenser av bivirkninger for Empliciti-behandlede pasienter versus lenalidomid og deksametason-behandlede pasienter (omfatter multiple hendelser hos alle behandlede pasienter)

Bivirkninger	Empliciti + lenalidomid og deksametason n = 318				Lenalidomid og deksametason n = 317			
	Alle grader		Grad 3/4		Alle grader		Grad 3/4	
	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)
Diaré	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pyreksi	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Fatigue	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Hoste ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofaryngitt	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Øvre luftveisinfeksjon	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymfopeni ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Hodepine	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumoni ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopeni	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Herpes zoster ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Orofaryngeal smerte	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Vektreduksjon	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nattesvette	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Brystmerter	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Dyp venetrombose	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypoestesi	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Humørforandring	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Hypersensitivitet	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Betegnelsen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftveis hostesyndrom.

^b Betegnelsen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og redusert antall lymfocytter.

^c Betegnelsen pneumoni er en gruppering av følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobar pneumoni, bakteriell pneumoni, fungal pneumoni, influensapneumoni og pneumokokkpneumoni.

^d Betegnelsen herpes zoster er en gruppering av følgende termer: herpes zoster, oral herpes og herpesvirusinfeksjon.

Eksponeringsjusterte frekvenser av bivirkninger (alle grader og grad 3/4) i CA204125, en klinisk studie hos pasienter med myelomatose som sammenlignet behandling med Empliciti i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (n = 60) vs. behandling med pomalidomid og deksametason (n = 55), er vist i tabell 7.

Tabell 7: CA204125: Eksponeringsjusterte frekvenser av bivirkninger for Empliciti-behandlede pasienter versus pomalidomid og deksametason-behandlede pasienter (omfatter multiple hendelser hos alle behandlede pasienter)

Bivirkninger	Empliciti + pomalidomid og deksametason n = 60				pomalidomid og deksametason n = 55			
	Alle grader		Grad 3/4		Alle grader		Grad 3/4	
	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)	Antall hendelser	Frekvens (forekomst /100 pasientår)
Hoste ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaryngitt	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Øvre luftveisinfeksjon	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopeni	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymfopeni ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumoni ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Infusjonsrelatert reaksjon	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Brystmerter	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nattesvette	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypoestesi	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Humørforandring	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Betegnelsen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftveis hostesyndrom.

^b Betegnelsen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og redusert antall lymfocytter.

^c Betegnelsen pneumoni er en gruppering av følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobar pneumoni, bakteriell pneumoni, fungal pneumoni, influensapneumoni og pneumokokkpneumoni.

^d Betegnelsen herpes zoster er en gruppering av følgende termer: herpes zoster, oral herpes, herpesvirusinfeksjon og oftalmisk zoster.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

IRR

I en klinisk studie hos pasienter med myelomatose ble IRR rapportert hos ca. 10 % av premedisinerte pasienter behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason (n = 318) og 3 % av premedisinerte pasienter behandlet med Empliciti kombinert med pomalidomid og deksametason (N = 60) (se pkt. 4.4). Frekvensen av milde til moderate IRR var > 50 % hos pasienter som ikke var premedisinert. Alle rapporterte IRR var ≤ grad 3. Grad 3 IRR oppstod hos 1 % av pasientene. I CA204004-studien omfattet de vanligste symptomene på en IRR feber, frysninger og hypertensjon. Hos 5 % av pasientene var det nødvendig å avbryte administreringen av Empliciti i en median tid på 25 minutter på grunn av IRR, og for 1 % av pasientene var seponering nødvendig på grunn av IRR. Av pasientene som opplevde en IRR fikk 70 % (23/33) reaksjonen i løpet av den første dosen. I CA204125-studien ble alle IRR rapportert under første behandlingssyklus og var ≤ grad 2.

Infeksjoner

Forekomsten av infeksjoner, inkludert pneumoni, var høyere med Empliciti-behandling enn med kontroll (se pkt. 4.4). I en klinisk studie hos pasienter med myelomatose (CA204004) ble infeksjoner rapportert hos ca. 81,4 % av pasientene i armen med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason (n = 318) og hos 74,4 % i armen med lenalidomid og deksametason (n = 317). Grad 3-4 infeksjoner ble registrert hos 28 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid

og deksametason og hos 24,3 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason. Fatale infeksjoner var sjeldne og ble rapportert hos 2,5 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason og hos 2,2 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason. Forekomsten av pneumoni var høyere i armen med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason sammenlignet med armen med lenalidomid og deksametason, rapportert hos henholdsvis 15,1 % vs. 11,7 % med et dødelig utfall på 0,6 % vs. 0 %.

I en klinisk studie hos pasienter med myelomatose (CA204125) ble infeksjoner rapportert hos 65 % av pasientene i armen med Empliciti kombinert med pomalidomid og deksametason (n = 60) og hos 65,5 % i armen med pomalidomid og deksametason (n = 55). Grad 3-4 infeksjoner ble registrert hos 13,3 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med pomalidomid og deksametason og hos 21,8 % av pasientene behandlet med pomalidomid og deksametason. Fatale infeksjoner (f.eks. grad 5-infeksjoner) ble rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med pomalidomid og deksametason og hos 3,6 % av pasientene behandlet med pomalidomid og deksametason.

SPM

Forekomsten av SPM var høyere med Empliciti-behandling enn med kontroll (se pkt. 4.4). I den kliniske studien hos pasienter med myelomatose (CA204004) ble invasiv SPM observert hos 6,9 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason (n = 318) og hos 4,1 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason (n = 317). SPM er kjent for å være forbundet med lenalidomid-eksponering, noe som ble mer uttalt hos pasienter behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason vs. lenalidomid og deksametason. Frekvensen av hematologiske maligniteter var lik i de to behandlingsarmene (1,6 %). Solide tumorer ble rapportert hos 2,5 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason og hos 1,9 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason. Ikke-melanom hudkreft ble rapportert hos 3,1 % av pasientene behandlet med Empliciti kombinert med lenalidomid og deksametason og hos 1,6 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason.

I CA204125-studien ble det ikke rapportert tilfeller av SPM hos pasienter i armen med Empliciti kombinert med pomalidomid og deksametason (n = 60), mens det ble rapportert ett tilfelle av SPM (1,8 %) i armen som ble behandlet med pomalidomid og deksametason (n = 55).

Dyp venetrombose

I en klinisk studie hos pasienter med myelomatose (CA204004), ble det rapportert om dyp venetrombose hos 7,2 % av pasientene behandlet med Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (n = 318) og hos 3,8 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason (n = 317). Blant pasienter som ble behandlet med acetylsalisylsyre, ble det rapportert om dyp venetrombose hos 4,1 % av pasientene behandlet med Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (E-Ld) og hos 1,4 % av pasientene behandlet med lenalidomid og deksametason (Ld). Frekvensene for dyp venetrombose var lik hos pasienter som fikk profylakse med lavmolekylært heparin (2,2 % i begge behandlingsarmene). Hos pasienter som fikk vitamin K-antagonister var frekvensene 0 % hos pasienter behandlet med E-Ld og 6,7 % hos pasienter behandlet med Ld.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner finnes det et potensial for immunogenisitet mot Empliciti. Fra fire kliniske studier var 390 Empliciti-behandlede pasienter evaluerbare for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet. Av disse testet 72 pasienter (18,5 %) positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet ved elektrokjemiluminescens (ECL) analyse. Nøytraliserende antistoffer ble påvist hos 19 av 299 pasienter i CA204004-studien. Hos de fleste pasienter oppstod immunogenisitet tidlig i behandlingen, som var forbigående og opphørte i løpet av 2 til 4 måneder. Basert på analyser av farmakokinetikk og eksponeringsrespons i populasjonen, førte ikke utvikling av antistoffer mot legemidlet til noen klare kausale tegn på endret farmakokinetikk, effekt eller toksisitetprofil.

Av de 53 pasientene som ble behandlet med Empliciti i CA204125-studien som var evaluerbare for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet testet 19 pasienter (36 %) positivt, og av disse testet 1 pasient vedvarende positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet ved en

elektrokjemiluminescens (ECL) analyse. Hos disse 19 pasientene oppstod antistoffer mot legemidlet innen de første 2 månedene etter oppstart av Empliciti-behandlingen. Produksjonen av antistoffer mot legemidlet opphørte etter 2 til 3 måneder hos 18 (95 %) av de 19 pasientene. Nøytraliserende antistoffer ble påvist hos 2 av 53 pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert om overdosering med elotuzumab 23,3 mg/kg kv i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos én pasient. Pasienten hadde ingen symptomer, trengte ingen behandling for overdoseringen og var i stand til å fortsette med elotuzumab-behandling.

Ved overdosering bør pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX08.

Virkningsmekanisme

Elotuzumab er et immunstimulerende humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som spesifikt retter seg mot «signaling lymphocyte activation molecule family member 7» (SLAMF7)-proteinet. SLAMF7 uttrykkes i stor grad på celler med myelomatose uavhengig av cytogenetiske avvik. SLAMF7 er også uttrykt på naturlige dreperceller (NK-celler), normale plasmaceller og andre immunceller, inkludert noen undergrupper av T-celler, monocytter, B-celler, makrofager og pDCs (plasmacytoide dendritiske celler), men er ikke påvist i normalt solid vev eller i hematopoietiske stamceller.

Elotuzumab aktiverer naturlige dreperceller direkte gjennom både SLAMF7-signalveien og Fc-reseptorer og forsterker dermed aktiviteten mot myelomcellen *in vitro*. Elotuzumab retter seg også mot SLAMF7 på myelomceller og ved interaksjoner med Fc-reseptorer på spesifikke immunceller fremmer det celledød av myelomceller via NK-cellemediert antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og makrofagmediert antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP). I prekliniske modeller har elotuzumab vist synergistisk aktivitet i kombinasjon med lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib.

Klinisk effekt og sikkerhet

Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (CA204004)

CA204004 er en randomisert, åpen studie som ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (E-Ld) hos pasienter med myelomatose som hadde fått én til tre tidligere behandlinger. Alle pasientene hadde dokumentert progresjon etter den siste behandlingen. Pasienter som var resistente mot lenalidomid ble ekskludert og 6 % av pasientene var behandlet med lenalidomid tidligere. Pasientene måtte ha hatt minst 12 ukers rekonvalesens fra autolog stamcelletransplantasjon (SCT) og 16 ukers rekonvalesens fra allogen SCT. Pasienter med hjerteamyloidose eller plasmacelle leukemi ble ekskludert fra denne studien.

Inkluderbare pasienter ble randomisert i forholdet 1: 1 til å få enten Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller lenalidomid og deksametason (Ld). Behandlingen ble administrert i

4-ukers sykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Elotuzumab 10 mg/kg kv ble administrert intravenøst hver uke i de 2 første syklusene og deretter hver 2. uke. Før infusjon med Empliciti ble deksametason administrert som en delt dose: En oral dose på 28 mg og en intravenøs dose på 8 mg. I kontrollgruppen og i uker uten Empliciti ble 40 mg deksametason administrert som én oral enkeltdose ukentlig. Lenalidomid 25 mg ble tatt oralt én gang daglig de første 3 ukene av hver syklus. Vurdering av tumorrespons ble gjennomført hver 4. uke.

Totalt 646 pasienter ble randomisert til å få behandling: 321 til Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason og 325 til lenalidomid og deksametason.

Demografi og baselinekarakteristika var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 66 år (variasjon 37-91), 57 % av pasientene var eldre enn 65 år, 60 % av pasientene var menn, pasienter av europeisk opprinnelse utgjorde 84 % av studiepopulasjonen, asiater 10 % og pasienter av afrikansk opprinnelse 4 %. ISS-stadium (The International Staging System) var I hos 43 %, II hos 32 % og III hos 21 % av pasientene. Høyrisiko cytogenetiske kategorier av del17p og t(4;14) var tilstede hos henholdsvis 32 % og 9 % av pasientene. Median antall tidligere behandlinger var to. Trettifem prosent (35 %) av pasientene var resistente (progresjon under eller innen 60 dager etter siste behandling) og 65 % fikk tilbakefall (progresjon etter mer enn 60 dager etter siste behandling). Tidligere behandlinger inkluderte: stamcelletransplantasjon (55 %), bortezomib (70 %), melfalan (65 %), talidomid (48 %) og lenalidomid (6 %).

De primære endepunktene i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved hasardratio og total responsrate (ORR), ble bestemt basert på vurderinger foretatt av en blindet uavhengig evalueringskomité (IRC). Effekresultater er presentert i tabell 8 og figur 1. Median antall behandlingssykluser var 19 for Empliciti-armen og 14 for komparator-armen.

Total overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt med den forhåndsplanlagte endelige OS-analysen som skulle utføres etter minst 427 dødsfall.

Tabell 8: CA204004: Effekresultater

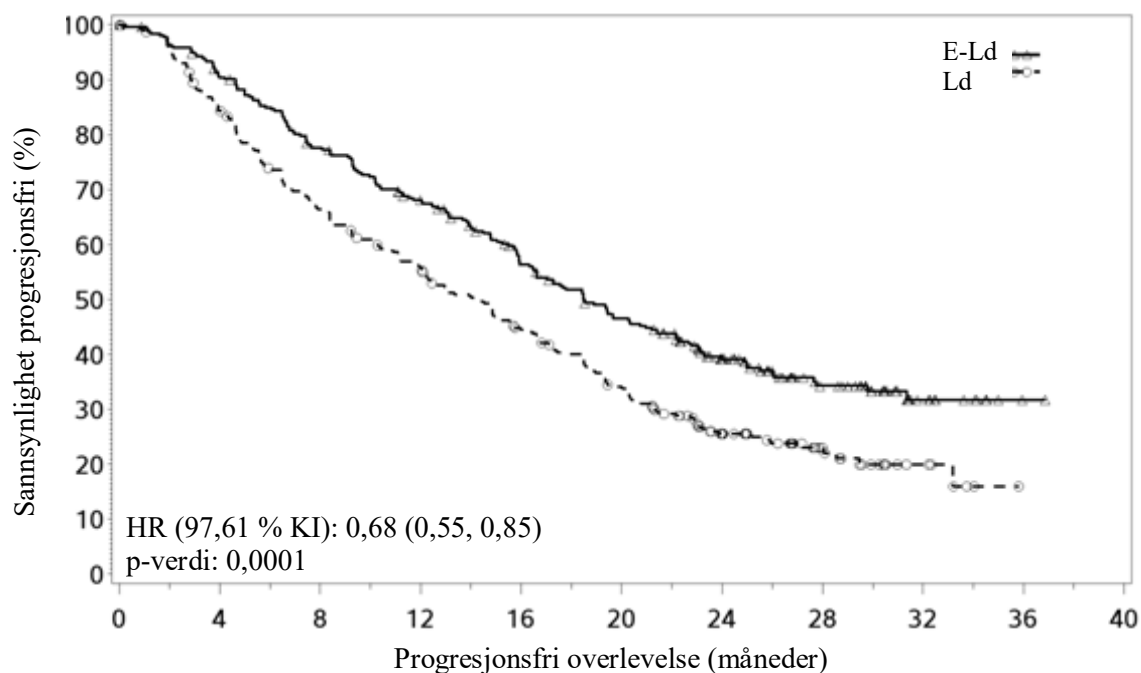
	E-Ld n = 321	Ld n = 325
PFS (ITT)		
Hasardratio [97,61 % KI]	0,68 [0,55, 0,85]	
p-verdi fra stratifisert log-rank test ^a	0,0001	
PFS-rate ved 1 år (%) [95 % KI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
PFS-rate ved 2 år (%) [95 % KI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
PFS-rate ved 3 år ^b (%) [95 % KI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Median PFS i måneder [95 % KI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Respons		
Total respons (ORR) ^c n (%) [95 % KI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
p-verdi ^d	0,0002	
Fullstendig respons (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Svært god delvis respons (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Delvis respons (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinerte responser (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)

	E-Ld n = 321	Ld n = 325
Total overlevelse^g		
Hasardratio [95,4 % KI]	0,82 [0,68, 1,00]	
p-verdi fra stratifisert log-rank test	0,0408 ^t	
Median OS i måneder [95 % KI]	48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]

- ^a p-verdi basert på log-rank test stratifisert etter B2-mikroglobuliner (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), antall tidligere behandlingslinjer (1 versus 2 eller 3) og tidligere immunmodulerende behandling (ingen versus tidligere kun talidomid versus andre).
- ^b En pre-definert analyse for PFS rate ved 3 år ble utført basert på en oppfølgingstid på minst 33 måneder.
- ^c Kriterier satt av European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
- ^d p-verdi basert på Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest stratifisert etter B2-mikroglobuliner (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), antall tidligere behandlingslinjer (1 versus 2 eller 3) og tidligere immunmodulerende behandling (ingen versus tidligere kun talidomid versus andre).
- ^e Fullstendig respons (CR) + «stringent» fullstendig respons (sCR).
- ^f Fullstendig responsrater i Empliciti-gruppen kan være underestimert på grunn av interferens mellom elotuzumab monoklonalt antistoff og immunfikseringsanalyse og serumproteinelektroforese analyse.
- ^g En pre-definert endelig analyse for OS ble utført basert på minst 427 dødsfall med en oppfølgingstid på minst 70,6 måneder.
- ^h Den endelige analysen for OS oppfylte kravet for OS for statistisk signifikans, som var spesifisert i protokollen (p ≤ 0,046).

KI: konfidensintervall

Figur 1: CA204004: Progresjonsfri overlevelse



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

Forbedringer observert for PFS var konsistente på tvers av undergrupper uavhengig av alder (< 65 versus ≥ 65), risikostatus, tilstedeværelse eller fravær av cytogenetiske kategorier del17p eller t(4;14), ISS-stadium, antall tidligere behandlinger, tidligere immunmodulerende eksponering, tidligere eksponering for bortezomib, residiverende eller refraktær status eller nyrefunksjon, som vist i tabell 9.

Tabell 9: CA204004: Effekteresultater for undergrupper

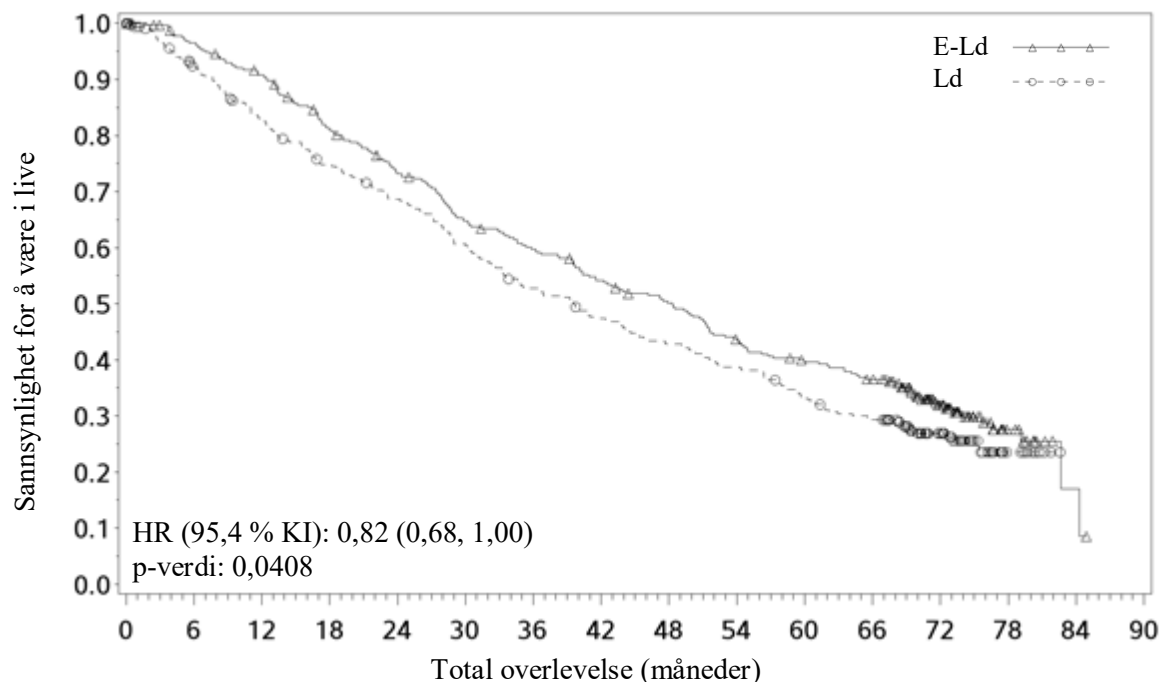
Beskrivelse av undergruppe	E-Ld n = 321	Ld n = 325	HR [95 % KI]
	Median PFS (måned) [95 % KI]	Median PFS (måned) [95 % KI]	
Alder			
< 65 år	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 år	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Risikofaktorer			
Høy risiko	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Normal risiko	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Cytogenetisk kategori			
Tilstedeværelse av del17p	19,6 [15,8, NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
Fravær av del17p	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
Tilstedeværelse av t(4;14)	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
Fravær av t(4;14)	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]
ISS-stadium			
I	22,2 [17,8, 31,3]	16,4 [14,5, 18,6]	0,61 [0,45, 0,83]
II	15,9 [9,5, 23,1]	12,9 [11,1, 18,5]	0,83 [0,60, 1,16]
III	14,0 [9,3, 17,3]	7,4 [5,6, 11,7]	0,70 [0,48, 1,04]
Tidligere behandlinger			
Tidligere behandlingslinjer = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Tidligere behandlingslinjer = 2 eller 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Tidligere eksponering for talidomid	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Ingen tidligere immunmodulerende eksponering	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Tidligere bortezomib-eksponering	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Ingen tidligere bortezomib-eksponering	21,4 [16,6, NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Respons på behandling			
Residiverende	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Refraktære	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Nyrefunksjon			
CrCl < 60 ml/min ved baseline	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
CrCl ≥ 60 ml/min ved baseline	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

1-, 2-, 3-, 4- og 5-årsratene for total overlevelse for behandling med Empliciti i kombinasjon med lenalidomid og deksametason var på henholdsvis 91 %, 73 %, 60 %, 50 % og 40 % sammenlignet med henholdsvis 83 %, 69 %, 53 %, 43 % og 33 % for behandling med lenalidomid og deksametason (se figur 2).

Den forhåndsplanlagte endelige OS-analysen ble utført etter 212 dødsfall i E-Ld-armen og 225 dødsfall i Ld-armen. Minimum oppfølgingstid var 70,6 måneder. Det ble sett en statistisk signifikant fordel i OS hos pasienter i E-Ld-armen sammenlignet med pasientene i Ld-armen. Median

OS i E-Ld-armen var 48,30 måneder sammenlignet med 39,62 måneder i Ld-armen. Pasienter i E-Ld-armen hadde en 18 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med pasienter i Ld-armen (HR = 0,82; 95,4 % KI: 0,68, 1,00; p-verdi = 0,0408). Se tabell 8 og figur 2.

Figur 2: CA204004: Total overlevelse



Antall pasienter med risiko

E-Ld	321	303	283	250	224	197	181	163	149	129	115	105	57	15	2
Ld	325	287	255	228	208	184	159	142	128	116	98	86	47	9	

Empliciti i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (CA204125)

CA204125 er en randomisert, åpen studie som ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av Empliciti i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (E-Pd) hos pasienter med refraktær eller tilbakevendende og refraktær myelomatose som hadde fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer (PI), og som har fått sykdomsprogresjon innen 60 dager av siste behandling. Pasientene ble regnet som refraktære dersom de hadde hatt progresjon innen 60 dager av behandlingen med lenalidomid og en PI, og innen 60 dager av den siste behandlingen. Pasientene ble regnet som relapserende og refraktære dersom de oppnådde delvis respons ved tidligere behandling med lenalidomid og en PI, men fikk progresjon innen 6 måneder og hadde utviklet progressiv sykdom innen 60 dager etter å ha fullført siste behandling. Pasienter med perifer nevropati av grad 2 eller høyere ble ekskludert fra de kliniske studiene med E-Pd.

Totalt 117 pasienter ble randomisert 1:1 til å få behandling: 60 til elotuzumab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (E-Pd) og 57 til pomalidomid og deksametason (Pd). Behandlingen ble administrert i 4-ukers sykluser (28-dagers syklus) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Elotuzumab 10 mg/kg kv ble administrert intravenøst hver uke i de 2 første syklusene og deretter 20 mg/kg kv hver 4. uke.

Deksametason ble administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus. I ukene med Empliciti-infusjon ble deksametason administrert som en fordelt dose før Empliciti: Pasienter i alderen ≤ 75 år fikk en oral dose på 28 mg og en intravenøs dose på 8 mg, og pasienter i alderen > 75 år fikk en oral dose på 8 mg og en intravenøs dose på 8 mg. I ukene uten Empliciti-infusjon og i kontrollgruppen ble deksametason administrert hos pasienter ≤ 75 år som en oral dose på 40 mg og hos pasienter > 75 år som en oral dose på 20 mg deksametason. Vurdering av tumorrespons ble gjennomført hver 4. uke.

Demografi og baselinekarakteristika var balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 67 år (variasjon 36-81), 62 % av pasientene var eldre enn 65 år, 57 % av pasientene var menn, kaukasiske utgjorde 77 % av studiepopulasjonen, asiater 21 % og pasienter av afrikansk opprinnelse 1 %.

ISS-stadium (The International Staging System) var I hos 50 %, II hos 38 % og III hos 12 % av pasientene. Kromosomavvikene del(17p), t(4,14) og t(14,16) ble bestemt ved hjelp av FISH og ble funnet hos henholdsvis 5 %, 11 % og 7 % av pasientene. 11 (9,4 %) av pasientene hadde høyrisiko myelom. Median antall tidligere behandlinger var 3. 87 % av pasientene var refraktære for lenalidomid, 80 % var refraktære for en PI og 70 % var refraktære for både lenalidomid og en PI. Tidligere behandlinger inkluderte stamcelletransplantasjon (55 %), bortezomib (100 %), lenalidomid (99 %), cyklofosfamid (66 %), melfalan (63 %), karfilzomib (21 %) iksazomib (6 %) og daratumumab (3 %).

Median antall behandlingssykluser var 9 for E-Pd-armen og 5 for Pd-armen.

Det primære endepunktet var utprøvervurdert PFS basert på modifiserte kriterier gitt av International Myeloma Working Group (IMWG). Median PFS per ITT var 10,25 måneder (95 % KI: 5,59, ikke-estimerbar (NE)) i E-Pd-armen og 4,67 måneder (95 % KI: 2,83; 7,16) i Pd-armen. PFS og ORR ble også evaluert av IRC.

PFS-resultater fra utprøver og IRC er oppsummert i tabell 10 (minimum oppfølging på 9,1 måneder). Kaplan-Meier-kurve for PFS fra utprøver er vist i figur 3.

Tabell 10: CA204125: Progresjonsfri overlevelse og total respons

	Utprøvervurdert		IRC-vurdert ^f	
	E-Pd n = 60	Pd n = 57	E-Pd n = 60	Pd n = 57
PFS (ITT)				
Hasardratio [95 % KI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
p-verdi fra stratifisert log-rank test ^a	0,0078		0,0043	
Median PFS i måneder [95 % KI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83, 7,62]
Respons				
Total respons (ORR) ^b n (%) [95 % KI]	32 (53,3) [40,0, 66,3]	15 (26,3) [15,5, 39,7]	35 (58,3) [44,9, 70,9]	14 (24,6) [14,1, 37,8]
p-verdi ^c	0,0029		0,0002	
Fullstendig respons (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Svært god delvis respons (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Delvis respons (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinerte responser (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-verdi fra stratifisert log-rank test for sykdomsstadium ved studiestart (International Staging System I-II vs III) og antall tidligere behandlingslinjer (2-3 vs ≥ 4) ved randomisering.

^b modifiserte kriterier fra International Myeloma Working Group (IMWG).

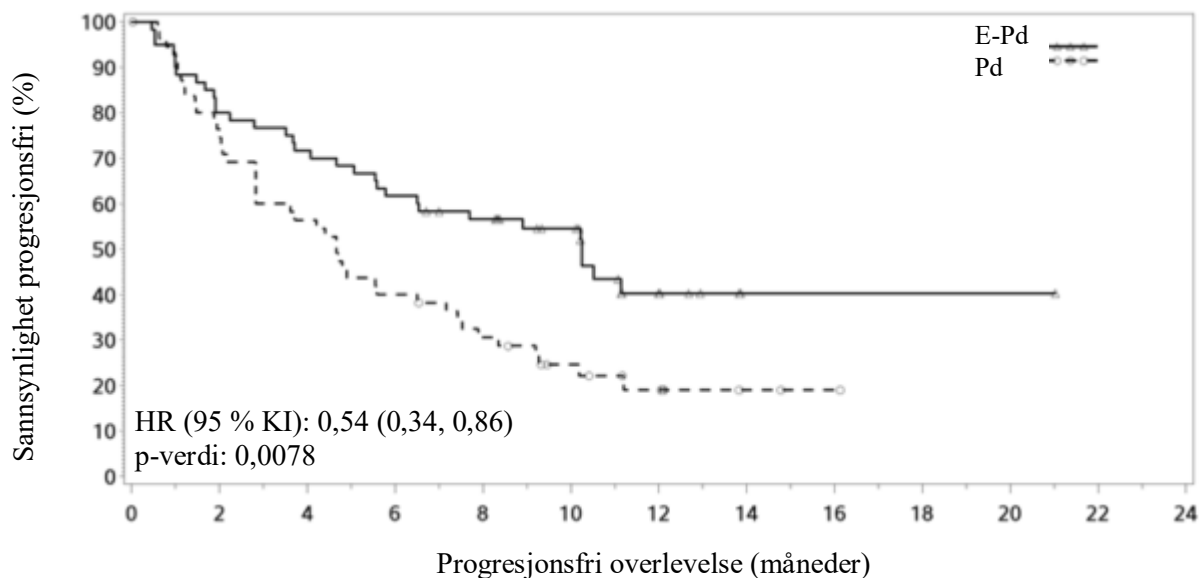
^c p-verdi basert på Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrattest stratifisert etter sykdomsstadium ved studiestart (International Staging System I-II vs III) og antall tidligere behandlingslinjer (2-3 vs ≥ 4) ved randomisering.

^d Fullstendig respons (CR) + «stringent» fullstendig respons (sCR).

^e Fullstendige responsrater i Eliciti-gruppen kan være underestimert på grunn av interferens mellom monoklonalt antistoff mot elotuzumab og immunfikseringsanalyse og serumproteinelektroforese analyse.

^f IRC-vurdering ble utført post-hoc. NE: ikke-estimerbar

Figur 3: CA204125: Progresjonsfri overlevelse fra utprøver



Antall pasienter med risiko

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

Utprøvervurdert PFS (ITT) ble evaluert i flere undergrupper, inkludert alder (< 65 versus ≥ 65), etnisitet, ISS-stadium, tidligere behandlinger, transplantasjon, risikokategori, ECOG-status, kreatininclearance og cytogene avvik. Uavhengig av hvilken undergruppe som ble evaluert var PFS generelt konsistent med det som ble sett i ITT-populasjonen for behandlingsgruppene. Resultatene bør likevel ses på med forsiktighet siden evalueringen av konsistent effekt var begrenset pga. det svært lave antallet pasienter som ble inkludert i de ulike undergruppene.

Total overlevelse (OS) var det viktigste sekundære endepunktet. En forhåndsplanlagt endelig OS-analyse ble utført etter at det hadde forekommet minst 78 dødsfall. Minimum oppfølgingstid var 45,0 måneder. OS-resultatene ved endelig analyse nådde statistisk signifikans. Det ble sett en signifikant lenger OS hos pasienter i E-Pd-armen sammenlignet med pasientene i Pd-armen (HR = 0,59; 95 % KI: 0,37, 0,93; p-verdi 0,0217), som representerer en 41 % reduksjon i risikoen for død. Effekteresultater er presentert i tabell 11 og figur 4.

Tabell 11: CA204125: Resultater for total overlevelse

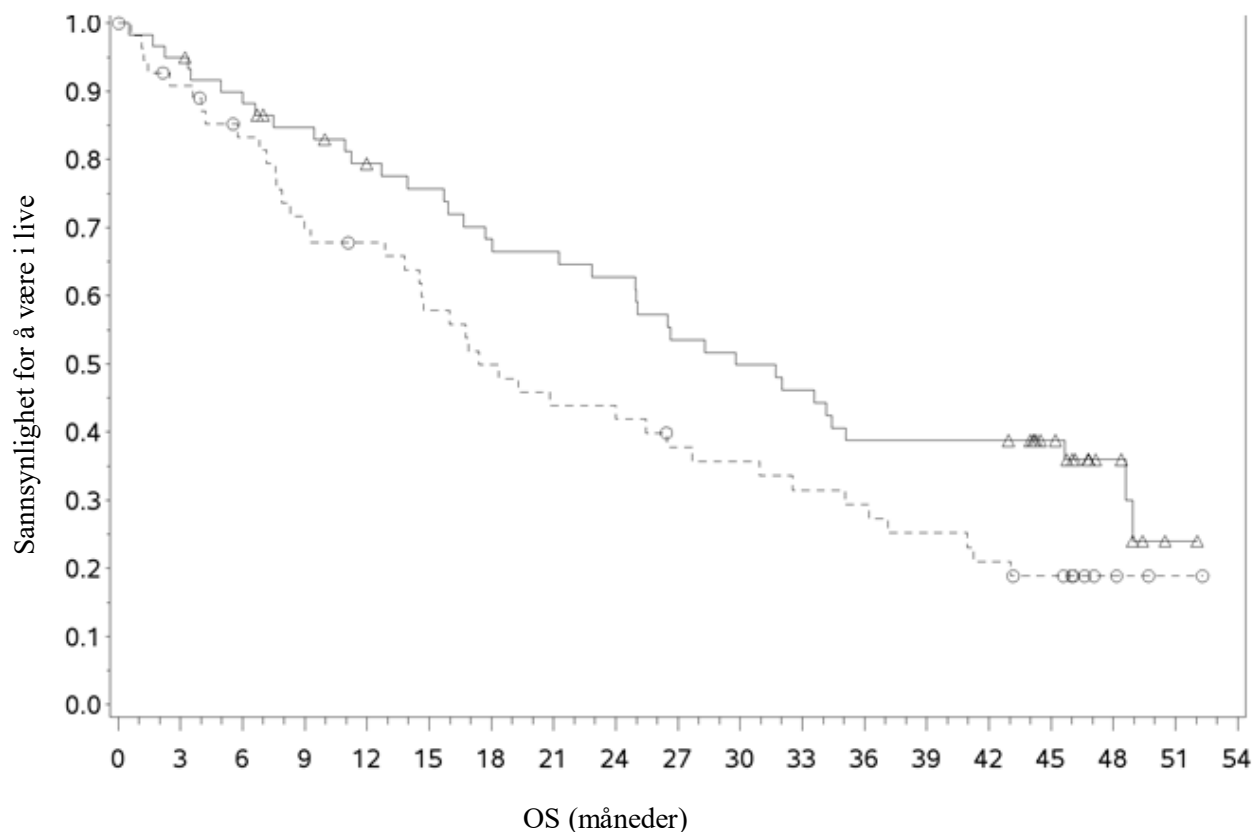
	E-Pd n = 60	Pd n = 57
Total overlevelse (OS)**		
Hasardratio [95 % KI]	0,59 [0,37, 0,93]	
p-verdi fra stratifisert log-rank test*	0,0217***	
Median OS i måneder [95 % KI]	29,80 [22,87, 45,67]	17,41 [13,83, 27,70]

* p-verdi fra stratifisert log-rank test for sykdomsstadium ved studiestart (International Staging System I-II vs III) og antall tidligere behandlingslinjer (2-3 vs ≥ 4) ved randomisering.

** En predefinert endelig analyse for OS ble utført basert på minst 78 dødsfall med en oppfølgingstid på minst 45,0 måneder.

*** Den endelige OS-analysen krysset den predefinerte alfagrensen for statistisk signifikans ($p \leq 0,20$), samt det tydelige 0,05-nivået.

Figur 4: CA204125: Total overlevelse



Antall pasienter med risiko																			
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 (hendelser: 37/60), median og 95 % KI: 29,80 (22,87, 45,67)
 - - -○- - - Pd (hendelser: 41/57), median og 95 % KI: 17,41 (13,83, 27,70)
 E-Pd vs Pd – hasardratio og 95 % KI: 0,59 (0,37, 0,93)
 80 % KI: 0,59 (0,44, 0,79), p-verdi: 0,0217

Justert alfanivå = 0,2.

Symboler representerer sensurerte observasjoner.

Stratifisert etter sykdomsstadium ved studiestart (International Staging System I-II vs III) og antall tidligere behandlingslinjer (2-3 vs ≥ 4) ved randomisering.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Emlucity i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til elotuzumab ble undersøkt hos pasienter med myelomatose. Elotuzumab utviser ikke-lineær farmakokinetikk med avtagende clearance ved doseøkning fra 0,5-20 mg/kg kv.

Absorpsjon

Elotuzumab doseres intravenøst og er derfor umiddelbart og fullstendig biologisk tilgjengelig.

Distribusjon

Geometrisk gjennomsnittlig distribusjonsvolum for elotuzumab ved det anbefalte doseringsregimet i kombinasjon med lenalidomid/deksametason eller pomalidomid/deksametason ved steady-state er henholdsvis 5,7 l (variasjonskoeffisient (CV): 23 %) og 5,6 l (CV: 21 %).

Biotransformasjon

Proessen for metabolismen til elotuzumab har ikke blitt fastslått. Som et IgG-monoklonalt antistoff forventes det at elotuzumab degraderes til mindre peptider og aminosyrer via katabolske prosesser.

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig totalclearance av elotuzumab ved 10 mg/kg kv (i kombinasjon med lenalidomid og deksametason) ved steady-state er 0,194 l/dag (CV: 62,9 %). Ved seponering av elotuzumab gitt i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller i kombinasjon med pomalidomid og deksametason, vil konsentrasjonen av elotuzumab etter 3 måneder reduseres til ca. 3 % (ca. 97 % utvasking som estimert ved 5 halveringstider) av populasjonens antatte maksimale serumkonsentrasjon ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse med data fra 440 pasienter økte clearance av elotuzumab med økende kv, noe som støtter en vektbasert dosering. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen antydte at følgende faktorer ikke hadde noen klinisk relevante effekter på clearance av elotuzumab: Alder, kjønn, etnisitet, laktatdehydrogenase (LDH) ved baseline, albumin, nedsatt nyrefunksjon, lett nedsatt leverfunksjon og samtidig bruk av lenalidomid/deksametason eller pomalidomid/deksametason. Målstyrt clearance av elotuzumab øker med høyere serumkonsentrasjoner av M-protein.

Nedsatt nyrefunksjon

En åpen studie (CA204007) evaluerte farmakokinetikken til elotuzumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (klassifisert ved hjelp av CrCl-verdier). Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til elotuzumab ble undersøkt hos pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl > 90 ml/min, n = 8), alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse (CrCl < 30 ml/min, n = 9), eller terminal nyresykdom som krever dialyse (CrCl < 30 ml/min, n = 9). Det ble ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til elotuzumab mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (med og uten dialyse) og pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Empliciti er et IgG1 monoklonalt antistoff som i hovedsak fjernes ved katabolisme. Det er derfor ikke sannsynlig at nedsatt leverfunksjon endrer dets clearance. Effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av Empliciti ble evaluert i farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (TB ≤ ULN og ASAT > ULN eller TB < 1 til 1,5 ULN og enhver ASAT; n = 33). Det ble ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i clearance for Empliciti mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon. Elotuzumab er ikke undersøkt hos pasienter med moderat (TB > 1,5 til 3 × ULN og enhver ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (TB > 3 × ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Elotuzumab gjenkjenner bare humant SLAMF7-protein. Siden elotuzumab ikke gjenkjenner ikke-humane former av SLAMF7-protein, er *in vivo* sikkerhetsdata fra dyrestudier irrelevante. Derfor er heller ingen data tilgjengelige for karsinogenitet av elotuzumab hos dyr. Fertilitetsstudier og studier på embryoføtal toksisitet er heller ikke utført. Preklinisk sikkerhetsinformasjon består i hovedsak av begrensede *in vitro* studier på humane celler/vev hvor ingen sikkerhetsfunn ble identifisert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sukrose
Natriumsitrat
Sitronsyre monohydrat
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år.

Etter rekonstituering og fortynning

Den rekonstituerte oppløsningen bør overføres fra hetteglasset til infusjonsposen umiddelbart.

Kjemisk og fysisk stabilitet for den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen er vist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og beskyttet mot lys.

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys. Rekonstituert eller fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Infusjonsvæsken kan oppbevares i inntil 8 timer av de totalt 24 timene ved 20 °C - 25 °C og i rombelysning. Legemidlets administreringstid bør være inkludert denne 8-timers perioden.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml type I hetteglass, lukket med en grå butylpropp og en aluminiumsforsegling med en polypropylen flip-off hette, som inneholder enten 300 mg eller 400 mg elotuzumab. Flip-off forseglingen er elfenbensfarget for styrken på 300 mg og blåfarget for styrken på 400 mg. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Beregning av dosen

Beregn dosen (mg) og bestem antall hetteglass som er nødvendig for å oppnå dosen (10 mg/kg eller 20 mg/kg) basert på kv. Mer enn et hetteglass av Empliciti kan være nødvendig for å kunne gi den totale dosen til pasienten.

- Den totale elotuzumab-dosen i mg tilsvarer pasientens kv i kg multiplisert med elotuzumabdosen (10 mg/kg eller 20 mg/kg, se pkt. 4.2).

Rekonstituering av hetteglass

Rekonstituer hvert Empliciti hetteglass aseptisk med en sprøyte med tilstrekkelig størrelse og en 18 gauge kanyle eller mindre som vist i tabell 12. Et svakt mottrykk kan oppleves under tilførsel av vann til injeksjonsvæsker, noe som regnes som normalt.

Tabell 12: Instruksjoner for rekonstituering

Styrke	Mengde vann til injeksjonsvæsker som trengs for rekonstituering	Total mengde rekonstituert Empliciti i hetteglasset (inkludert volum som fortrennes av den faste kaken)	Konsentrasjon etter rekonstituering
300 mg hetteglass	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hetteglass	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Hold hetteglasset oppreist og bland oppløsningen ved å rotere hetteglasset for å løse opp den frysetørkede kaken. Snu deretter hetteglasset opp ned et par ganger for å løse opp pulver som kan finnes i toppen av hetteglasset eller proppen. Unngå kraftig omrøring, SKAL IKKE RISTES. Det frysetørkede pulveret bør være oppløst innen 10 minutter.

Etter at gjenværende fast pulver er fullstendig oppløst, skal rekonstituert oppløsning stå i 5 til 10 minutter. Den rekonstituerte oppløsningen er fargeløs til svakt gul og klar til svært opaliserende. Empliciti skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kast oppløsningen dersom partikler eller misfarging observeres.

Tilberedning av oppløsningsvæsken til infusjon

Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning til injeksjon for å oppnå en endelig infusjonskonsentrasjon på mellom 1 mg/ml og 6 mg/ml. Volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning til injeksjon bør justeres slik at det ikke gis mer enn 5 ml/kg av kv for noen av dosene med Empliciti.

Beregn volumet (ml) av fortynningsvæske (enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til injeksjon) som trengs for å tilberede infusjonsvæsken som skal gis til pasienten.

Trekk opp nødvendig volum til den beregnede dosen fra hvert hetteglass, opptil maksimalt 16 ml fra hetteglasset med 400 mg og 12 ml fra hetteglasset med 300 mg. Hvert hetteglass er litt overfylt for å sikre tilstrekkelig overføringsvolum.

Overfør de optrukne volumene fra alle hetteglassene som er nødvendige for den beregnede dosen til pasienten, til en enkelt infusjonspose laget av polyvinylklorid eller polyolefin som inneholder det beregnede volumet av fortynningsvæske. Bland infusjonsvæsken forsiktig ved å rotere den med hånden. Skal ikke ristes.

Empliciti er kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset skal kastes.

Administrering

Hele infusjonen med Empliciti skal gis via et infusjonssett og et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (med en porestørrelse på 0,2 - 1,2 mikrometer) ved hjelp av en automatisert infusjonspumpe.

Empliciti-infusjon er kompatibel med:

- PVC- og polyolefinemballasje
- PVC-infusjonssett
- polyetersulfon og nylon in-line filtre med porestørrelser på 0,2 mikrometer til 1,2 mikrometer.

Empliciti bør innledes med en infusjonshastighet på 0,5 ml/min for dosen på 10 mg/kg kv og 3 ml/min for dosen på 20 mg/kg kv. Dersom infusjonen tolereres godt kan infusjonshastigheten økes trinnvis som beskrevet i tabell 3 og 4 (se pkt. 4.2 Administrasjonsmåte). Maksimal infusjonshastighet bør ikke overskride 5 ml/min.

Empliciti infusjonsvæske bør brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys. Rekonstituert eller fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Infusjonsvæsken kan oppbevares i inntil 8 timer av de totalt 24 timene ved 20 °C - 25 °C og i rombelysning. Legemidlets administreringstid bør være inkludert denne 8-timers perioden.

Destruksjon

Ubrukt infusjonsvæske skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1088/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. mai 2016
Dato for siste fornyelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK.**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Empliciti 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
elotuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 300 mg elotuzumab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1088/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT, HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Empliciti 300 mg pulver til konsentrat
elotuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 300 mg elotuzumab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 mg pulver til konsentrat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
i.v. bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1088/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Empliciti 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
elotuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg elotuzumab
Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se
pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1088/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT, HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Empliciti 400 mg pulver til konsentrat
elotuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg elotuzumab
Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

400 mg pulver til konsentrat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
i.v. bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1088/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Empliciti 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Empliciti 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

elotuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Empliciti er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Empliciti
3. Hvordan du bruker Empliciti
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Empliciti
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Empliciti er og hva det brukes mot

Empliciti inneholder virkestoffet elotuzumab, som er et monoklonalt antistoff, en type protein som er utviklet for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen. Elotuzumab fester seg til et målprotein som kalles SLAMF7. SLAMF7 finnes i store mengder på overflaten av ondartete plasmaceller og på visse celler i immunsystemet (naturlige dreperceller). Når elotuzumab binder seg til SLAMF7 på de ondartede plasmacellene eller de naturlige drepercellene, stimulerer det immunforsvaret ditt til å angripe og ødelegge de ondartede plasmacellene.

Empliciti brukes til å behandle myelomatose (benmargskreft) hos voksne. Du vil bli gitt Empliciti sammen med lenalidomid og deksametason eller sammen med pomalidomid og deksametason. Myelomatose er kreft i en type hvite blodceller som kalles plasmaceller. Disse cellene deler seg ukontrollert og samler seg i benmargen. Dette fører til skade i skjelettet og nyrene.

Empliciti brukes når kreftsykdommen din ikke har respondert på tidligere behandlinger eller om du har fått tilbakefall etter tidligere behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Empliciti

Du bør ikke få Empliciti

- dersom du er allergisk overfor elotuzumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon"). Snakk med lege hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelatert reaksjon

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene som er listet opp i begynnelsen av avsnitt 4. Disse bivirkningene oppstår hovedsakelig under eller etter infusjon av den første dosen. Du vil bli overvåket for symptomer på slike bivirkninger under og etter infusjonen.

Avhengig av hvor alvorlig de infusjonsrelaterte reaksjonene er, trenger du kanskje ytterligere behandling for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene, eller infusjonen med Empliciti avbrytes. Når symptomene forsvinner eller forbedres, kan infusjonen fortsette med lavere hastighet og gradvis økes dersom symptomene ikke kommer tilbake. Legen kan beslutte å avbryte behandling med Empliciti dersom du får kraftige infusjonsrelaterte reaksjoner.

Før hver infusjon med Empliciti, vil du bli gitt legemidler for å redusere infusjonsrelaterte reaksjoner (se avsnitt 3 " Hvordan du bruker Empliciti, Legemidler gitt før hver infusjon ").

Før oppstart av behandling med Empliciti, må du også lese om «Advarsler og forsiktighetsregler» i pakningsvedlegget for legemidlene som skal tas sammen med Empliciti, vedrørende informasjon relatert til disse legemidlene. Når lenalidomid brukes, er det nødvendig med spesiell oppfølging på graviditetstesting og prevensjon (se "Graviditet og amming" i dette avsnittet).

Barn og ungdom

Empliciti er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Empliciti

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Før kvinner som får Empliciti

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke Empliciti dersom du er gravid, med mindre legen spesielt anbefaler det. Effekten av Empliciti hos gravide kvinner eller muligheten for å skade et ufødt barn er ukjent.

- Hvis det er en sjanse for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du behandles med Empliciti og i 120 dager etter behandlingen er avsluttet.
- Dersom du blir gravid mens du bruker Empliciti, må du fortelle det til legen.

Når Empliciti gis sammen med lenalidomid eller pomalidomid, må du følge det graviditetsforebyggende programmet til henholdsvis lenalidomid eller pomalidomid (se pakningsvedlegget til lenalidomid eller pomalidomid). **Lenalidomid og pomalidomid forventes å være skadelig for det ufødte barnet.**

Det er ukjent om elotuzumab blir skilt ut i morsmelk eller om det er en risiko for barnet som ammes. Elotuzumab gis sammen med lenalidomid eller pomalidomid, og amming skal opphøre på grunn av bruken av lenalidomid eller pomalidomid.

Før menn som får Empliciti

Du bør bruke kondom mens du får Empliciti og i 180 dager etter avsluttet behandling for å sikre at din kvinnelige partner ikke blir gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Empliciti antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon (feber, frysninger, høyt blodtrykk, se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"), skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner før reaksjonen har gått over.

Empliciti inneholder natrium

Snakk med legen din om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett før du behandles med Empliciti. Dette legemidlet inneholder 3,92 mg natrium (finnes i bordsalt) per 300 mg hetteglass eller 5,23 mg natrium per 400 mg hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,2 % eller 0,3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Empliciti

Hvor mye Empliciti som gis

Mengden Empliciti du vil få vil bli beregnet på bakgrunn av kroppsvekten din.

Hvordan Empliciti gis

Du vil få Empliciti under tilsyn av erfarent helsepersonell. Den vil bli gitt i en blodåre (intravenøst) som et drypp (infusjon) over flere timer.

Empliciti gis i behandlingssykluser som er 28 dager (4 uker) lange i kombinasjon med andre legemidler som brukes til behandling av myelomatose.

I kombinasjon med lenalidomid og deksametason skal Empliciti gis som følger:

- I syklus 1 og 2, én gang i uken på dag 1, 8, 15 og 22.
- I syklus 3 og påfølgende sykluser, én gang annenhver uke på dag 1 og 15.

I kombinasjon med pomalidomid og deksametason skal Empliciti gis som følger:

- I syklus 1 og 2, én gang i uken på dag 1, 8, 15 og 22.
- I syklus 3 og påfølgende sykluser, hver 4. uke på dag 1.

Legen vil fortsette å behandle deg med Empliciti så lenge sykdommen bedrer seg eller holder seg stabil og du tåler bivirkningene.

Legemidler som gis før hver infusjon

Før hver infusjon med Empliciti vil du bli gitt følgende legemidler som bidrar til å redusere mulige infusjonsrelaterte reaksjoner:

- legemiddel for å redusere en allergisk reaksjon (et antihistamin)
- legemiddel for å redusere betennelse (deksametason)
- legemiddel for å redusere smerter og feber (paracetamol)

Dersom du går glipp av en dose med Empliciti

Empliciti brukes sammen med andre legemidler mot myelomatose. Dersom behandling med noen av legemidlene i behandlingsplanen blir utsatt, midlertidig avbrutt eller avbrytes helt, vil legen avgjøre hvordan behandlingen bør fortsette.

Dersom du blir gitt for mye av Empliciti

Ettersom Empliciti gis til deg av helsepersonell, er det lite sannsynlig at du vil bli gitt for mye. Dersom en overdosering likevel skulle oppstå, vil legen overvåke deg for bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Empliciti

Dersom behandling med Empliciti avbrytes kan effekten av legemidlet opphøre. Ikke avbryt behandlingen uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med elotuzumab:

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Empliciti har vært forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner (se avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler”). **Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du føler deg uvel under infusjonen.** Nedenfor er en liste over vanlige symptomer forbundet med infusjonsrelaterte reaksjoner:

- Feber
- Frysninger
- Høyt blodtrykk

Andre symptomer kan også oppstå. Legen kan vurdere å redusere infusjonshastigheten for Empliciti eller avbryte den for å håndtere disse symptomene.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Feber
- Sår hals
- Lungebetennelse
- Vektreduksjon
- Lavt antall hvite blodceller
- Hoste
- Vanlig forkjølelse
- Hodepine
- Diaré
- Trethet eller svakhet (fatigue)

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Brystsmerter
- Blodpropp i venene (trombose)
- Smertefullt hudutslett med blemmer (helvetesild, herpes zoster)
- Nattesvette
- Humørforandring
- Nedsatt følsomhet, spesielt i huden
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- Smerter i munnen/svelgområdet/sår hals

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Plutselig, livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse bivirkningene. Ikke prøv å behandle symptomene dine med andre legemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Empliciti

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering skal den rekonstituerte oppløsningen overføres fra hetteglasset til infusjonsposen umiddelbart.

Etter fortykning må infusjonen fullføres innen 24 timer etter tilberedning. Legemidlet bør brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 24 timer.

Ubrukt legemiddel samt avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Empliciti

- Virkestoff er elotuzumab.
Hvert hetteglass med pulver inneholder 300 mg eller 400 mg elotuzumab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrat 25 mg elotuzumab.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er sukrose, natriumsitrat (se avsnitt 2 "Empliciti inneholder natrium"), sitronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433).

Hvordan Empliciti ser ut og innholdet i pakningen

Empliciti pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) er en hvit til off-white, hel eller fragmentert kake og leveres i et hetteglass.

Empliciti er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning og administrering av Empliciti

Beregning av dosen

Beregn dosen (mg) og bestem antall hetteglass som er nødvendig for å oppnå dosen (10 mg/kg eller 20 mg/kg) basert på pasientens vekt (kv). Mer enn et hetteglass av Empliciti kan være nødvendig for å kunne gi den totale dosen til pasienten.

- Den totale elotuzumab-dosen i mg tilsvarer pasientens kv i kg multiplisert med elotuzumabdosen (10 mg/kg eller 20 mg/kg).

Rekonstituering av hetteglass

Rekonstruer hvert Empliciti hetteglass aseptisk med en sprøyte med tilstrekkelig størrelse og en 18 gauge kanyler eller mindre som vist i tabell 1. Et svakt mottrykk kan oppleves under tilførsel av vann til injeksjonsvæsker, noe som regnes som normalt.

Tabell 1: Instruksjoner for rekonstituering

Styrke	Mengde vann til injeksjonsvæsker som trengs for rekonstituering	Total mengde rekonstituert Empliciti i hetteglasset	Konsentrasjon etter rekonstituering
300 mg hetteglass	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg hetteglass	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Hold hetteglasset oppreist og bland oppløsningen ved å rotere hetteglasset for å løse opp den frysetørkede kaken. Snu deretter hetteglasset opp ned et par ganger for å løse opp pulver som kan finnes i toppen av hetteglasset eller proppen. Unngå kraftig omrøring, SKAL IKKE RISTES. Det frysetørkede pulveret bør være oppløst innen 10 minutter.

Etter at gjenværende fast pulver er fullstendig oppløst, skal rekonstituert oppløsning stå stille i 5 til 10 minutter. Den rekonstituerte oppløsningen er fargeløs til svakt gul og klar til svært opaliserende. Empliciti skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kast oppløsningen dersom partikler eller misfarging observeres.

Tilberedning av oppløsningsvæsken til infusjon

Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning til injeksjon for å oppnå en endelig infusjonskonsentrasjon på mellom 1 mg/ml og 6 mg/ml. Volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning til injeksjon bør justeres slik at det ikke gis mer enn 5 ml/kg av kv for noen av dosene med Empliciti.

Beregn volumet (ml) av fortynningsvæske (enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til injeksjon) som trengs for å tilberede infusjonsvæsken som skal gis til pasienten.

Trekk opp nødvendig volum til den beregnede dosen fra hvert hetteglass, opptil maksimalt 16 ml fra hetteglasset med 400 mg og 12 ml fra hetteglasset med 300 mg. Hvert hetteglass er litt overfylt for å sikre tilstrekkelig overføringsvolum.

Overfør de opptrukne volumene fra alle hetteglassene som er nødvendige for den beregnede dosen for pasienten til en enkelt infusjonspose laget av polyvinylklorid eller polyolefin som inneholder det beregnede volumet av fortynningsvæske. Bland infusjonsvæsken forsiktig ved å rotere den med hånden. Skal ikke ristes.

Empliciti er kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset skal kastes.

Administrering

Hele infusjonen med Empliciti skal gis via et infusjonssett og et sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (med en porestørrelse på 0,2 - 1,2 mikrometer) ved hjelp av en automatisert infusjonspumpe.

Empliciti-infusjon er kompatibel med:

- PVC- og polyolefinemballasje
- PVC-infusjonssett
- polyetersulfon og nylon in-line filtre med porestørrelser på 0,2 mikrometer til 1,2 mikrometer.

Infusjonshastighet for Empliciti 10 mg/kg kv

Empliciti 10 mg/kg kv bør innledes med en infusjonshastighet 0,5 ml/min. Dersom infusjonen tolereres godt, kan infusjonshastigheten økes trinnvis som beskrevet i tabell 2. Maksimal infusjonshastighet bør ikke overskride 5 ml/min.

Tabell 2: Infusjonshastighet for Empliciti 10 mg/kg kv

Syklus 1, 1. dose		Syklus 1, 2. dose		Syklus 1, 3. og 4. dose og alle påfølgende sykluser
Tidsintervall	Hastighet	Tidsintervall	Hastighet	Hastighet
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*	-	-	

* Fortsett med denne hastigheten inntil infusjonen er fullført.

Infusjonshastighet for Empliciti 20 mg/kg kv

Empliciti 20 mg/kg kv bør innledes med en infusjonshastighet 3 ml/min. Dersom infusjonen tolereres godt, kan infusjonshastigheten økes trinnvis som beskrevet i tabell 3. Maksimal infusjonshastighet bør ikke overskride 5 ml/min.

Pasienter som har fått økt infusjonshastigheten til 5 ml/min ved dosering på 10 mg/kg kv må redusere infusjonshastigheten til 3 ml/min ved første infusjon med dosering på 20 mg/kg kv.

Tabell 3: Infusjonshastighet for Empliciti 20 mg/kg kv

Dose 1		Dose 2 og alle etterfølgende doser
Tidsintervall	Hastighet	Hastighet
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Fortsett med denne hastigheten inntil infusjonen er fullført.

Empliciti-infusjonen bør brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys. Rekonstituert eller fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Infusjonsvæsken kan oppbevares ved 20 °C – 25 °C i rombelysning i maksimalt 8 timer av de totalt 24 timene. Legemidlets administreringstid bør være inkludert denne 8-timers perioden.

Destruksjon

Ubrukt infusjonsvæske skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.