

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Empliciti 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Empliciti 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Empliciti 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon de pulbere conține 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon de pulbere conține 400 mg elotuzumab.

După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține 25 mg elotuzumab.

*Elotuzumab este produs în celule NS0 prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă cu aspect compact sau fragmentat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Empliciti este indicat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienți adulți care au primit anterior cel puțin o schemă de tratament (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Empliciti este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând lenalidomidă și un inhibitor proteazomal, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu elotuzumab trebuie inițiată și supravegheată de medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Premedicație pentru prevenirea reacțiilor asociate administrării în perfuzie (RAP - reacții asociate perfuziei)

Pacienților trebuie să li se administreze următoarele medicamente cu 45-90 de minute înainte de perfuzia cu Empliciti (vezi pct. 4.4):

- Dexametazonă 8 mg administrată intravenos
- Blocant al receptorilor H1: difenhidramină (25-50 mg oral sau intravenos) sau un blocant echivalent al receptorilor H1.
- Blocant al receptorilor H2: ranitidină (50 mg intravenos sau 150 mg oral) sau un blocant echivalent al receptorilor H2.
- Paracetamol (650-1000 mg oral).

Abordarea terapeutică a RAP

În cazul în care pe durata utilizării Emlipiciti apare o RAP de grad ≥ 2 , perfuzia trebuie întreruptă. După remiterea până la grad ≤ 1 , trebuie reluată administrarea Emlipiciti în doză de 0,5 ml/min și poate fi crescută treptat cu viteza de 0,5 ml/min la fiecare 30 de minute în funcție de tolerabilitate până la viteza la care apare RAP. Dacă această RAP nu reapare, se poate relua creșterea dozei (vezi Tabelele 3 și 4).

La pacienții care prezintă o RAP, semnele vitale trebuie monitorizate la fiecare 30 de minute timp de 2 ore după încheierea administrării perfuziei cu Emlipiciti. Dacă RAP reapare, perfuzia cu Emlipiciti trebuie oprită fără a fi reluată în ziua respectivă (vezi pct. 4.4). RAP foarte severe (grad ≥ 3) pot necesita întreruperea permanentă a terapiei cu Emlipiciti și tratament de urgență.

Doze pentru administrarea în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Durata fiecărui ciclu de tratament este de 28 de zile, vezi Tabelul 1 pentru schema de tratament. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

Doza recomandată de Emlipiciti este de 10 mg/kg de greutate corporală (gc), administrată intravenos săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 în primele două cicluri de tratament și, după acestea, la fiecare 2 săptămâni în zilele 1 și 15.

Doza recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, administrată oral o dată pe zi, în zilele de la 1 la 21 ale ciclurilor repetate de tratament cu durata de 28 de zile, și la cel puțin 2 ore după perfuzia cu Emlipiciti în cazul administrării în aceeași zi.

Administrarea dexametazonei se va efectua după cum urmează:

- În zilele în care se administrează Emlipiciti, dexametazona trebuie administrată oral în doză de 28 mg o dată pe zi, cu 3 până la 24 de ore înainte de administrarea Emlipiciti, împreună cu o doză de 8 mg administrată intravenos cu 45-90 de minute înainte de administrarea Emlipiciti în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetate de tratament cu durata de 28 de zile.
- În zilele în care nu se administrează Emlipiciti, însă este planificată administrarea unei doze de dexametazonă (zilele 8 și 22 ale ciclului 3 de tratament și toate ciclurile ulterioare de tratament), dexametazona trebuie administrată oral în doză de 40 mg.

Tabelul 1: Schema de tratament recomandată pentru administrarea Emlipiciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Ciclu de tratament	Ciclurile de tratament 1 și 2 cu durata de 28 de zile				Ciclurile de tratament 3+ cu durata de 28 de zile			
Ziua ciclului de tratament	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicație	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Emlipiciti (mg/kg gc) intravenos	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomidă (25 mg) oral	Zilele 1-21				Zilele 1-21			
Dexametazonă (mg) oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Ziua ciclului de tratament	1	8	15	22	1	8	15	22

Pentru informații suplimentare privind administrarea de lenalidomidă și dexametazonă, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător.

Doze pentru administrarea în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă

Durata fiecărui ciclu de tratament este de 28 de zile, vezi Tabelul 2 pentru schema de tratament. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

Doza recomandată de Empliciti este de 10 mg/kg gc, administrată intravenos săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament în primele două cicluri de tratament și, după acestea, de 20 mg/kg gc administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament.

Doza recomandată de pomalidomidă este de 4 mg, administrată oral o dată pe zi, în zilele de la 1 la 21 ale ciclurilor repetate de tratament cu durata de 28 de zile, și la cel puțin 2 ore după perfuzia cu Empliciti în cazul administrării în aceeași zi.

Administrarea dexametazonei la adulți cu vârsta ≤ 75 de ani și la cei cu vârsta > 75 de ani

- În zilele în care se administrează Empliciti, pacienților cu vârsta ≤ 75 de ani li se administrează oral dexametazonă în doză de 28 mg, cu 3 până la 24 de ore înainte de administrarea Empliciti, împreună cu o doză de 8 mg administrată intravenos cu 45 până la 90 de minute înainte de administrarea Empliciti, iar pacienților cu vârsta > 75 de ani li se administrează oral dexametazonă în doză de 8 mg, cu 3 până la 24 de ore înainte de administrarea Empliciti, împreună cu o doză de 8 mg administrată intravenos cu 45 până la 90 de minute înainte de administrarea Empliciti.
- În zilele în care nu se administrează Empliciti, însă este planificată administrarea unei doze de dexametazonă (zilele 8, 15 și 22 ale ciclului 3 de tratament și toate ciclurile ulterioare de tratament), pacienților cu vârsta ≤ 75 de ani li se administrează oral dexametazonă în doză de 40 mg, iar pacienților cu vârsta > 75 de ani li se administrează oral dexametazonă în doză de 20 mg.

Tabelul 2: Schema de tratament recomandată pentru administrarea Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă

Ciclul de tratament	Ciclurile de tratament 1 și 2 cu durata de 28 de zile				Ciclurile de tratament 3+ cu durata de 28 de zile			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Ziua ciclului de tratament	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicație	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg gc) intravenos	10	10	10	10	20			
Pomalidomidă (4 mg) oral	Zilele 1-21				Zilele 1-21			
Dexametazonă (mg) intravenos	8	8	8	8	8			
Dexametazonă (mg) oral pentru vârsta ≤ 75 de ani	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexametazonă (mg) oral pentru vârsta > 75 de ani	8	8	8	8	8	20	20	20
Ziua ciclului de tratament	1	8	15	22	1	8	15	22

Pentru informații suplimentare privind administrarea de pomalidomidă și dexametazonă, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător.

Vezi secțiunea Mod de administrare în cele ce urmează pentru instrucțiuni privind viteza de perfuzare.

Amânarea, întreruperea temporară sau permanentă a administrării dozelor

Dacă doza unuia dintre medicamentele din schema de tratament este amânată, întreruptă temporar sau permanent, tratamentul cu celelalte medicamente poate continua conform planificării. Cu toate acestea, în cazul în care este amânată sau întreruptă permanent dexametazona administrată oral sau intravenos, administrarea Empliciti trebuie să se facă pe baza rațiunii clinice (de exemplu, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate) (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Empliciti la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2). Datele privind eficacitatea și siguranța administrării Empliciti la pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani sunt foarte limitate. Doza pentru dexametazonă în asociere cu pomalidomidă este ajustată în funcție de vârstă. Vezi Administrarea dexametazonei la adulți cu vârsta ≤ 75 de ani și la cei cu vârsta > 75 de ani și peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Empliciti la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei (ClCr) = 60 - 89 ml/min), moderată (ClCr = 30 - 59 ml/min), severă (ClCr < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită tratament prin dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Empliciti la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valoare a bilirubinei totale (BT) \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN) și valoare a aspartat aminotransferazei (AST) $>$ LSVN sau valoare a BT < 1 până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST). Utilizarea Empliciti nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (valoare a BT $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) sau severă (valoare a BT $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Empliciti nu se utilizează la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu.

Mod de administrare

Empliciti este numai pentru administrare intravenoasă.

Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 10 mg/kg gc

Administrarea soluției reconstituite și diluate trebuie inițiată cu o viteză de perfuzare de 0,5 ml/min. Dacă perfuzia este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat, conform recomandărilor din Tabelul 3. Viteza maximă de perfuzare nu trebuie să depășească 5 ml/min.

Tabelul 3: Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 10 mg/kg gc

Ciclul de tratament 1, Doza 1		Ciclul de tratament 1, Doza 2		Ciclul de tratament 1, Dozele 3 și 4 și toate ciclurile ulterioare de tratament
Interval de timp	Viteză	Interval de timp	Viteză	Viteză
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*	-	-	

* Se continuă cu această viteză până la finalizarea administrării perfuziei.

Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 20 mg/kg gc

Administrarea soluției reconstituite și diluate trebuie inițiată cu o viteză de perfuzare de 3 ml/min. Dacă perfuzia este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat, conform recomandărilor din Tabelul 4. Viteza maximă de perfuzare nu trebuie să depășească 5 ml/min.

În cazul pacienților la care viteza de perfuzare pentru doza de 10 mg/kg gc a fost crescută la 5 ml/min, la administrarea primei perfuzii cu doza de 20 mg/kg gc se impune scăderea vitezei de perfuzare la 3 ml/min.

Tabelul 4: Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 20 mg/kg gc

Doza 1		Doza 2 și toate dozele ulterioare
Interval de timp	Viteză	Viteză
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Se continuă cu această viteză până la finalizarea administrării perfuziei.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea Empliciti înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Înainte de inițierea terapiei trebuie consultate Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru lenalidomidă, pomalidomidă și dexametazonă utilizate în asociere cu Empliciti.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

RAP

Au fost raportate RAP la pacienții tratați cu elotuzumab (vezi pct. 4.8).

Premedicația constând din dexametazonă, blocant al receptorilor H1, blocant al receptorilor H2 și paracetamol trebuie administrată înainte de perfuzia cu Empliciti (vezi pct. 4.2, Premedicație). Incidența RAP a fost mult mai mare la pacienții care nu au primit premedicație.

Dacă oricare din simptomele RAP ajung la grad ≥ 2 , perfuzia cu Empliciti trebuie întreruptă și se vor utiliza intervenții medicale și suportive adecvate. Semnele vitale trebuie monitorizate la fiecare 30 de minute timp de 2 ore după încheierea administrării perfuziei cu Empliciti. După remiterea reacției (simptome \leq grad 1), administrarea Empliciti poate fi reluată cu viteza inițială de perfuzare de 0,5 ml/min. Dacă simptomele nu reapar, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat la fiecare 30 de minute până la viteza maximă de 5 ml/min (vezi pct. 4.2, Mod de administrare).

RAP foarte severe pot necesita întreruperea permanentă a terapiei cu Empliciti și tratament de urgență. Pacienții cu RAP ușoare sau moderate pot primi Empliciti în condițiile utilizării unei viteze mici de perfuzare și monitorizării stricte (vezi pct. 4.2, Mod de administrare).

Condiții referitoare la medicamentele utilizate în asociere cu Empliciti

Empliciti este utilizat în asociere cu alte medicamente; prin urmare, condițiile de utilizare aplicabile acestor medicamente rămân de asemenea valabile terapiei asociate. Înainte de inițierea terapiei trebuie consultate Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru toate medicamentele utilizate în asociere cu Empliciti.

Infecții

În studiile clinice efectuate la pacienți cu mielom multiplu, incidența tuturor infecțiilor, inclusiv pneumonia, a fost mai mare la pacienții tratați cu Empliciti (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie supravegheați, iar infecțiile gestionate utilizând tratamentul standard.

Tumori maligne primare suplimentare (TMPS)

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu care a comparat tratamentul cu Empliciti utilizat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă cu cel cu lenalidomidă și dexametazonă (CA204004), incidența cazurilor de TMPS, și în mod specific a tumorilor solide și a cancerului cutanat

altul decât melanomul, a fost mai mare la pacienții tratați cu Empliciti (vezi pct. 4.8). Se știe că există o corelație între TMPS și expunerea la lenalidomidă, care a fost prelungită la pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă comparativ cu cei care au primit lenalidomidă și dexametazonă. Incidența malignităților hematologice a fost identică între cele două brațe de tratament. Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista apariția TMPS.

Excipienți

Acest medicament conține 3,92 mg sodiu per flacon de 300 mg sau 5,23 mg sodiu per flacon de 400 mg, ceea ce este echivalent cu 0,2% sau, respectiv, 0,3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de investigare a interacțiunilor farmacocinetice. Este de așteptat ca Empliciti, fiind anticorp monoclonal umanizat, să nu fie metabolizat de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime cu rol în metabolizarea medicamentelor, anticipându-se că inhibarea sau inducția acestor enzime de către medicamentele administrate concomitent nu va influența profilul farmacocinetic al Empliciti.

Empliciti poate fi depistat de către testele de tip electroforeză a proteinelor serice (EPS) și imunofixare serică la pacienții cu mielom și poate interfera cu interpretarea corectă a răspunsului. Prezența elotuzumab în serul pacientului poate duce la apariția unui vârf minor în zona inițială a regiunii gamma la EPS, care este IgGk la imunofixarea serică. Această interferență poate avea un impact asupra determinării răspunsului complet și posibil a recidivei după obținerea răspunsului complet la pacienții cu mielom cu paraproteină de tip IgG kappa.

În cazul detectării unor vârfuri adiționale la imunofixarea serică, trebuie exclusă posibilitatea unei gamapatii biclonale.

Înainte de inițierea terapiei trebuie consultate Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru lenalidomidă, pomalidomidă și dexametazonă utilizate în asociere cu Empliciti.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeie aflată la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Empliciti nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu elotuzumab. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe parcursul terapiei și timp de 120 de zile după tratament.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe parcursul terapiei și timp de 180 de zile după tratament dacă partenera este gravidă sau aflată la vârstă fertilă și nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea elotuzumab la om în timpul sarcinii. Elotuzumab va fi administrat în asociere cu lenalidomidă, care este contraindicată în timpul sarcinii. Datele privind toxicitatea asupra funcției de reproducere provenite din utilizarea la animale sunt inexistente deoarece nu există un model corespunzător. Empliciti nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu elotuzumab.

Înainte de inițierea terapiei trebuie consultate Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru toate medicamentele utilizate în asociere cu Empliciti. Când Empliciti este utilizat în asociere cu lenalidomidă sau pomalidomidă există riscul de efecte dăunătoare la făt, inclusiv malformații congenitale umane severe amenințătoare de viață asociate acestor agenți, impunându-se necesitatea respectării cerințelor privind prevenirea sarcinii, inclusiv testarea și contracepția. Lenalidomida și pomalidomida sunt detectabile în sângele și sperma prelevate de la pacienții tratați cu aceste medicamente. Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru a vedea condițiile privind contracepția din cauza prezenței și transmiterii prin spermă și pentru informații suplimentare. Pacienții

tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă sau pomalidomidă trebuie să fie incluși în programul de prevenire a sarcinii privitor la lenalidomidă sau, respectiv, pomalidomidă.

Alăptarea

Nu se așteaptă ca elotuzumab să se excrete în laptele uman. Elotuzumab va fi administrat în asociere cu lenalidomidă sau pomalidomidă, iar alăptarea trebuie întreruptă din cauza utilizării lenalidomidei sau pomalidomidei.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de evaluare a efectului elotuzumab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul elotuzumab asupra fertilității la niciunul dintre sexe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere reacțiile adverse raportate, nu se așteaptă ca Empliciti să aibă vreo influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă RAP trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje decât după remiterea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța utilizării elotuzumab provin de la un număr total de 682 de pacienți cu mielom multiplu tratați cu elotuzumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (451 de pacienți), bortezomib și dexametazonă (103 de pacienți) sau pomalidomidă și dexametazonă (128 de pacienți), care au participat în 8 studii clinice distincte. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate ca severitate (grad 1 sau 2).

Cea mai frecventă reacție adversă care poate apărea în timpul tratamentului cu elotuzumab este pneumonia.

Cele mai frecvente reacții adverse (apărute la > 10% dintre pacienți) asociate tratamentului cu elotuzumab au fost RAP, diaree, herpes zoster, rinofaringită, tuse, pneumonie, infecții ale tractului respirator superior, limfopenie și scădere în greutate.

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la 682 de pacienți cu mielom multiplu tratați cu elotuzumab în 8 studii clinice sunt prezentate în Tabelul 5.

Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacțiile adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu tratați cu Empliciti

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență generală	Frecvență reacții de grad 3/4
<i>Infecții și infestări</i>	Pneumonie ^a	Foarte frecvente	Frecvente
	Herpes zoster ^b	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Infecții ale tractului respirator superior	Foarte frecvente	Frecvente
	Rinofaringită	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Limfopenie ^c	Foarte frecvente	Frecvente
	Leucopenie	Frecvente	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență generală	Frecvență reacții de grad 3/4
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacție anafilactică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipersensibilitate	Frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	Modificări ale dispoziției	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipoestezie	Frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	Tromboză venoasă profundă	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse ^d	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere orofaringiană	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Diaree	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Transpirații nocturne	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Durere toracică	Frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate	Foarte frecvente	Frecvente
	Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Scădere în greutate	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Reacții asociate administrării în perfuzie	Frecvente	Mai puțin frecvente

^a Termenul pneumonie include următorii termeni: pneumonie, pneumonie atipică, bronhopneumonie, pneumonie lobară, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică, pneumonie gripală și pneumonie pneumococică.

^b Termenul herpes zoster include următorii termeni: herpes zoster, herpes oral și infecție cu virusul herpetic.

^c Termenul limfopenie include următorii termeni: limfopenie și scădere a numărului de limfocite.

^d Termenul tuse include următorii termeni: tuse, tuse productivă și sindromul tusei de căi respiratorii superioare.

Incidența ajustată în funcție de expunere a reacțiilor adverse (de orice grad și de grad 3/4) în CA204004, un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu care a comparat tratamentul cu Emlipiciti administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 318) cu cel cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 317), este prezentată în Tabelul 6.

Tabelul 6: Incidența ajustată în funcție de expunere a reacțiilor adverse apărute în CA204004 la pacienții tratați cu Empliciti, comparativ cu cei tratați cu asocierea de lenalidomidă și dexametazonă [include evenimente repetate apărute la toți pacienții tratați]

Reacție adversă	Empliciti + Lenalidomidă și dexametazonă N = 318				Lenalidomidă și dexametazonă N = 317			
	De orice grad		Grad 3/4		De orice grad		Grad 3/4	
	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacient-ani)	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacient-ani)	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacient-ani)	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacient-ani)
Diaree	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pirexie	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Fatigabilitate	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Tuse ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Rinofaringită	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infecții ale tractului respirator superior	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Limfopenie ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Cefalee	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonie ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leucopenie	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
Durere orofaringiană	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Scădere în greutate	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Transpirații nocturne	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Durere toracică	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Tromboză venoasă profundă	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hipoestezie	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Modificări ale dispoziției	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Hipersensibilitate	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Termenul tuse include următorii termeni: tuse, tuse productivă și sindromul tusei de căi respiratorii superioare.

^b Termenul limfopenie include următorii termeni: limfopenie și scădere a numărului de limfocite.

^c Termenul pneumonie include următorii termeni: pneumonie, pneumonie atipică, bronhopneumonie, pneumonie lobară, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică, pneumonie gripală și pneumonie pneumococică.

^d Termenul herpes zoster include următorii termeni: herpes zoster, herpes oral și infecție cu virusul herpetic.

Incidența ajustată în funcție de expunere a reacțiilor adverse (de orice grad și de grad 3/4) în CA204125, un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu care a comparat tratamentul cu Empliciti administrat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 60) cu cel cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 55), este prezentată în Tabelul 7.

Tabelul 7: Incidența ajustată în funcție de expunere a reacțiilor adverse apărute în CA204125 la pacienții tratați cu Empliciti, comparativ cu cei tratați cu asocierea de pomalidomidă și dexametazonă [include evenimente repetate apărute la toți pacienții tratați]

Reacție adversă	Empliciti + Pomalidomidă și dexametazonă N = 60				Pomalidomidă și dexametazonă N = 55			
	De orice grad		Grad 3/4		De orice grad		Grad 3/4	
	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacienți-ani)	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacienți-ani)	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacienți-ani)	Număr de evenimente	Rată (incidență/100 pacienți-ani)
Tuse ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Rinofaringită	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infecții ale tractului respirator superior	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leucopenie	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Limfopenie ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonie ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reacții asociate administrării în perfuzie	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Durere toracică	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Transpirații nocturne	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hipoestezie	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Modificări ale dispoziției	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Termenul tuse include următorii termeni: tuse, tuse productivă și sindromul tusei de căi respiratorii superioare.

^b Termenul limfopenie include următorii termeni: limfopenie și scădere a numărului de limfocite.

^c Termenul pneumonie include următorii termeni: pneumonie, pneumonie atipică, bronhopneumonie, pneumonie lobară, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică, pneumonie gripală și pneumonie pneumococică.

^d Termenul herpes zoster include următorii termeni: herpes zoster, herpes oral, infecție cu virusul herpetic și herpes zoster oftalmic.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

RAP

În studiile clinice efectuate la pacienți cu mielom multiplu, au fost raportate RAP la aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 318) care au primit premedicație și 3% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 60) care au primit premedicație (vezi pct. 4.4). Incidența RAP ușoare până la moderată a fost > 50% la pacienții care nu au primit premedicație. Toate cazurile de RAP raportate au fost de grad ≤ 3 ca severitate. RAP de grad 3 au apărut la 1% dintre pacienți. În studiul CA204004, cele mai frecvente simptome ale unei RAP au inclus febră, frisoane și hipertensiune arterială. La un procent de 5% dintre pacienți a fost necesară întreruperea temporară a administrării Empliciti pentru un interval median de 25 de minute din cauza unei RAP, iar 1% dintre pacienți au întrerupt permanent utilizarea din cauza RAP. La 70% (23/33) dintre pacienții la care a survenit o RAP, aceasta a apărut în

timpul administrării primei doze. În studiul CA204125, toate RAP raportate au apărut în timpul primului ciclu de tratament și au fost de grad ≤ 2 .

Infecții

Incidența infecțiilor, inclusiv pneumonia, a fost mai mare în cazul pacienților tratați cu Empliciti comparativ cu cei din lotul control (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu (CA204004), au fost raportate infecții la 81,4% dintre pacienții din brațul de tratament cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 318) și la 74,4% din brațul de tratament cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 317). Infecții de grad 3 și 4 au fost observate la 28% și 24,3% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă și, respectiv, cu lenalidomidă și dexametazonă. Infecțiile cu rezultat letal au fost rare și au fost raportate la 2,5% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă și la 2,2% dintre cei tratați cu lenalidomidă și dexametazonă. Incidența pneumoniei a fost mai mare la pacienții din brațul de tratament cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă comparativ cu cei care au primit lenalidomidă și dexametazonă, fiind raportată la 15,1% și respectiv 11,7% dintre aceștia, ducând la decese la 0,6% și, respectiv, 0%.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu (CA204125), au fost raportate infecții la 65% dintre pacienții din brațul de tratament cu Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 60) și la 65,5% din brațul de tratament cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 55). Infecții de grad 3 și 4 au fost observate la 13,3% și 21,8% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă și, respectiv, cu pomalidomidă și dexametazonă. Infecțiile cu rezultat letal (însemnând infecții de grad 5) au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă și la 3,6% dintre cei tratați cu pomalidomidă și dexametazonă.

TMPS

Incidența unei TMPS a fost mai mare în cazul tratamentului cu Empliciti comparativ cu lotul control (vezi pct. 4.4). În studiul clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu (CA204004), TMPS invazivă a fost observată la 6,9% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 318) și la 4,1% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 317). Este cunoscut faptul că apariția unei TMPS este asociată cu expunerea la lenalidomidă, care a fost prelungită în cazul pacienților tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă comparativ cu cei care au primit lenalidomidă și dexametazonă. Incidența afecțiunilor maligne hematologice a fost identică între cele 2 brațe de tratament (1,6%). Tumorile solide au fost raportate la 2,5% și 1,9% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă și, respectiv, cu lenalidomidă și dexametazonă. Cancerul cutanat altul decât melanomul a fost raportat la 3,1% și 1,6% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă și, respectiv, cu lenalidomidă și dexametazonă.

În studiul CA204125, nu au fost raportate evenimente de TMPS la pacienții din brațul de tratament cu Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 60) și a fost raportat 1 (1,8%) eveniment la pacienții din brațul de tratament cu pomalidomidă și dexametazonă (N = 55).

Tromboză venoasă profundă

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu mielom multiplu (CA204004), a fost raportată tromboza venoasă profundă la 7,2% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 318) și la 3,8% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și dexametazonă (N = 317). Printre pacienții tratați cu aspirină a fost raportată tromboza venoasă profundă la 4,1% dintre pacienții tratați cu Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (E-Ld) și la 1,4% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și dexametazonă (Ld). Incidența trombozei venoase profunde observată în brațele de tratament a fost similară pentru pacienții cărora li s-a administrat profilactic o heparină cu greutate moleculară mică (2,2% pentru ambele brațe de tratament), iar pentru pacienții cărora li s-au administrat antagoniști ai vitaminei K, incidența a fost de 0% pentru pacienții tratați cu E-Ld și 6,7% pentru pacienții tratați cu Ld.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate la Empliciti. Dintre cei 390 de pacienți din patru studii clinice care au fost tratați cu Empliciti și evaluabili din punct de vedere al prezenței anticorpilor anti-medicament, 72 de pacienți (18,5%) au avut rezultate pozitive la testul de electrochemiluminiscentă (ECL) pentru anticorpi anti-medicament. Anticorpii neutralizanți au fost depistați la 19 din 299 de pacienți în CA204004. La majoritatea pacienților, imunogenitatea a apărut devreme pe parcursul tratamentului și a fost tranzitorie, remisiunea înregistrându-se în interval de 2 până la 4 luni. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională și a răspunsului la expunere, nu au existat dovezi clare privind relația de cauzalitate între modificări ale profilului farmacocinetic, eficacității sau profilurilor de toxicitate și apariția anticorpilor anti-medicament.

Dintre cei 53 de pacienți din CA204125 tratați cu Empliciti și evaluabili din punct de vedere al prezenței anticorpilor anti-medicament, 19 pacienți (36%) au avut rezultate pozitive la testul de ECL pentru anticorpi anti-medicament, dintre care 1 pacient a avut rezultate persistent pozitive. La acești 19 pacienți, anticorpii anti-medicament au apărut în primele 2 luni de la inițierea tratamentului cu Empliciti. La 18 (95%) dintre acești 19 pacienți, anticorpii anti-medicament s-au remis în interval de 2 până la 3 luni. Anticorpii neutralizanți au fost depistați la 2 din 53 de pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-a raportat un caz de supradozaj cu 23,3 mg/kg gc de elotuzumab utilizat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă. Pacientul a fost asimptomatic, nu a necesitat tratament pentru supradozaj și a putut continua tratamentul cu elotuzumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa semnele sau simptomele unor reacții adverse și pentru a se institui tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, și conjugați anticorp-medicament, alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament. codul ATC: L01FX08.

Mecanism de acțiune

Elotuzumab este un anticorp monoclonal imunostimulator umanizat, de tip IgG1 care se leagă specific de proteina membrul 7 al familiei de molecule de semnalizare a activării limfocitare (SLAMF7 - signaling lymphocyte activation molecule family member 7). În mielom, expresia SLAMF7 este semnificativ crescută în celulele tumorale, independent de anomalii citogenetice. SLAMF7 este de asemenea exprimată pe celulele natural killer (NK) (citocide naturale), pe plasmocite normale și alte celule cu rol imunitar, incluzând o serie de subseturi de celule T, monocite, celule B, macrofage și celule dendritice plasmocitoide (pDCs - plasmacytoid dendritic cells), expresia acestora fiind absentă pe țesuturi solide normale sau celule stem hematopoietice.

Elotuzumab activează direct celulele natural killer atât pe calea SLAMF7 cât și pe calea receptorilor pentru Fc, potențând *in vitro* activitatea anti-mielom. Elotuzumab țintește de asemenea SLAMF7 de pe suprafața celulelor afectate de mielom și, prin interacțiuni cu receptorii pentru Fc de pe celule cu rol imunitar specifice, favorizează eliminarea celulelor afectate de mielom prin citotoxicitate celulară

dependentă de anticorpi (ADCC - antibody-dependent cellular cytotoxicity) mediată de celulele NK și prin fagocitoză celulară dependentă de anticorpi (ADCP - antibody-dependant cellular phagocytosis) mediată de macrofage. În modelele nonclinice, elotuzumab a demonstrat activitate sinergică în asocierea cu lenalidomidă, pomalidomidă sau bortezomib.

Eficacitate și siguranță clinică

Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (CA204004)

CA204004 este un studiu deschis, randomizat, care a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța Empliciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (E-Ld) la pacienți cu mielom multiplu care au primit anterior de la una până la trei terapii. Toți pacienții au avut progresie documentată a bolii după tratamentul administrat cel mai recent. Pacienții care au fost refractari la lenalidomidă au fost excluși, iar 6% dintre pacienți au fost tratați anterior cu lenalidomidă. A fost necesar un interval de recuperare de minimum 12 săptămâni după transplantul autolog de celule stem (TCS) și de 16 săptămâni după TCS alogen. Au fost excluși din acest studiu pacienții cu amiloidoză cardiacă sau cu leucemie plasmocitară.

Pacienții eligibili au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi fie tratament cu Empliciti asociat cu lenalidomidă și dexametazonă, fie cu lenalidomidă și dexametazonă (Ld). Tratamentul a fost administrat în cicluri de tratament cu durata de 4 săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile. Elotuzumab în doză de 10 mg/kg gc a fost administrat intravenos săptămânal în primele 2 cicluri de tratament și ulterior la fiecare 2 săptămâni. Înainte de administrarea perfuziei cu Empliciti, dexametazona a fost administrată în doză fracționată: o doză orală de 28 mg și o doză intravenoasă de 8 mg. În grupul de control și în săptămânile în care nu s-a administrat Empliciti, dexametazona în doză de 40 mg a fost administrată oral în doză unică săptămânal. Lenalidomida 25 mg a fost administrată oral o dată pe zi în primele 3 săptămâni ale fiecărui ciclu de tratament. Evaluarea răspunsului tumoral a fost efectuată la fiecare 4 săptămâni.

În total, 646 pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament: 321 pentru a primi tratament cu Empliciti asociat cu lenalidomidă și dexametazonă și 325 cu lenalidomidă și dexametazonă.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 66 de ani (interval: 37-91); 57% dintre pacienți au avut vârsta peste 65 de ani; 60% dintre pacienți au fost de sex masculin; 84% din populația studiului au fost de rasă caucaziană, 10% asiatici și 4% de rasă neagră. O proporție de 43% erau încadrați în stadiul I conform International Staging System (ISS), 32% în stadiul II ISS și 21% în stadiul III. Categoriile de risc citogenetic înalt definite prin del(17p) și t(4;14) au fost prezente la 32% și, respectiv, 9% dintre pacienți. Numărul median de terapii anterioare a fost de 2. Treizeci și cinci la sută (35%) dintre pacienți au fost refractari (progresie a bolii în timpul ultimei terapii administrate sau în interval de 60 de zile de la încheierea acesteia) și 65% au avut boală recidivată (progresie a bolii la distanță de mai mult de 60 de zile de la ultima terapie administrată). Terapiile anterioare au inclus: transplant de celule stem (55%), administrare de bortezomib (70%), melfalan (65%), talidomidă (48%) și lenalidomidă (6%).

Criteriile principale ale acestui studiu, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată conform riscului relativ, și rata de răspuns general (RRG) au fost determinate pe baza evaluărilor efectuate de un Comitet de Recenzie Independent (IRC - Independent Review Committee) care nu a cunoscut alocarea la tratament. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 8 și Figura 1. Numărul median de cicluri de tratament a fost de 19 pentru brațul de tratament cu Empliciti și de 14 pentru cel comparator.

Supraviețuirea generală (SG) a fost un criteriu secundar, analiza pre-planificată finală a SG fiind prevăzută să aibă loc după un număr de cel puțin 427 de decese.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea provenite din CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
SFP (ITT)		
Riscul relativ [IÎ 97,61%]		0,68 [0,55; 0,85]
Valoarea p conform testului log-rank stratificat ^a		0,0001
Rata SFP la 1 an (%) [IÎ 95%]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
Rata SFP la 2 ani (%) [IÎ 95%]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
Rata SFP la 3 ani ^b (%) [IÎ 95%]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
SFP mediană exprimată în luni [IÎ 95%]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Răspuns		
Răspuns general (RRG) ^c n (%) [IÎ 95%]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
Valoarea p ^d		0,0002
Răspuns complet (RC + RCs) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Răspuns parțial (RR/RP) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Răspunsuri combinate (RC+RCs+RPFB) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Supraviețuirea generală^g		
Riscul relativ [IÎ 95,4%]		0,82 [0,68; 1,00]
Valoarea p conform testului log-rank stratificat		0,0408 ^h
SG mediană exprimată în luni [IÎ 95%]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]

^a Valoarea p bazată pe testul log-rank stratificat în funcție de microglobuline B2 (<3,5 mg/l și ≥ 3,5 mg/l), numărul de linii anterioare de tratament (1 și 2 sau 3) și terapie imunomodulatorie anterioară (nu față de tratament cu talidomidă, doar față de alt tip de tratament).

^b O analiză pre-specificată a ratei SFP la 3 ani a fost efectuată pe baza unei perioade minime de monitorizare de 33 de luni.

^c Criteriile Grupului European pentru sânge și transplant de măduvă (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation).

^d Valoarea p bazată pe testul χ^2 Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de microglobuline B2 (<3,5 mg/l și ≥ 3,5 mg/l), numărul de linii anterioare de tratament (1 și 2 sau 3) și terapie imunomodulatorie anterioară (nu față de tratament cu talidomidă, doar față de alt tip de tratament).

^e Răspuns complet (RC) + răspuns complet strict (RCs).

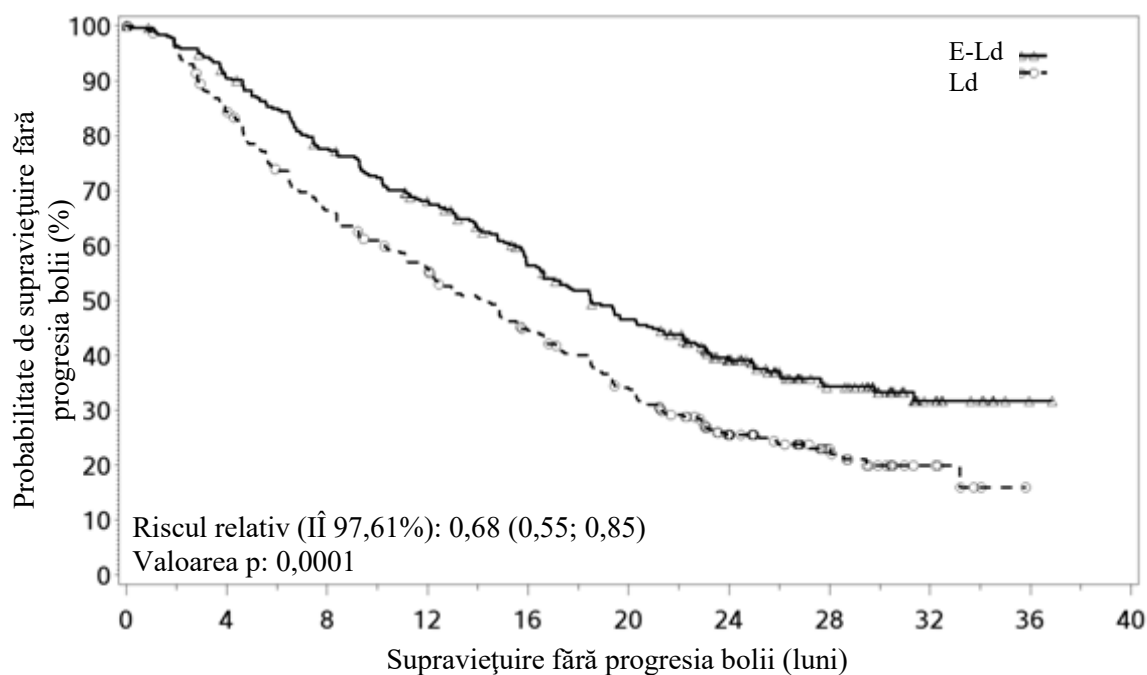
^f Este posibil ca ratele de răspuns complet în grupul de tratament cu Emlipiciti să fie subevaluate din cauza interferenței dintre anticorpii monoclonali elotuzumab și testul de imunofixare și de electroforeză a proteinelor serice.

^g O analiză pre-specificată finală a SG a fost efectuată pe baza unui număr de cel puțin 427 de decese, cu o perioadă minimă de monitorizare de 70,6 luni.

^h Analiza finală a SG a atins limita specificată în protocol pentru semnificație statistică ($p \leq 0,046$).

IÎ: interval de încredere

Figura 1: Supraviețuire fără progresia bolii în CA204004



Număr de subiecți cu risc

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

Creșterile observate ale SFP au fost constante între subgrupuri indiferent de vârstă (< 65 și ≥ 65), nivelul de risc, prezența sau absența categoriilor citogenetice del17p sau t(4;14), stadiul ISS, numărul de terapii anterioare, utilizarea anterioară de terapii imunomodulatorii, expunerea anterioară la bortezomib, statusul recidivat sau refractar sau funcția renală, așa cum se poate observa în Tabelul 9.

Tabelul 9: Rezultate privind eficacitatea corespunzătoare subgrupurilor provenite din CA204004

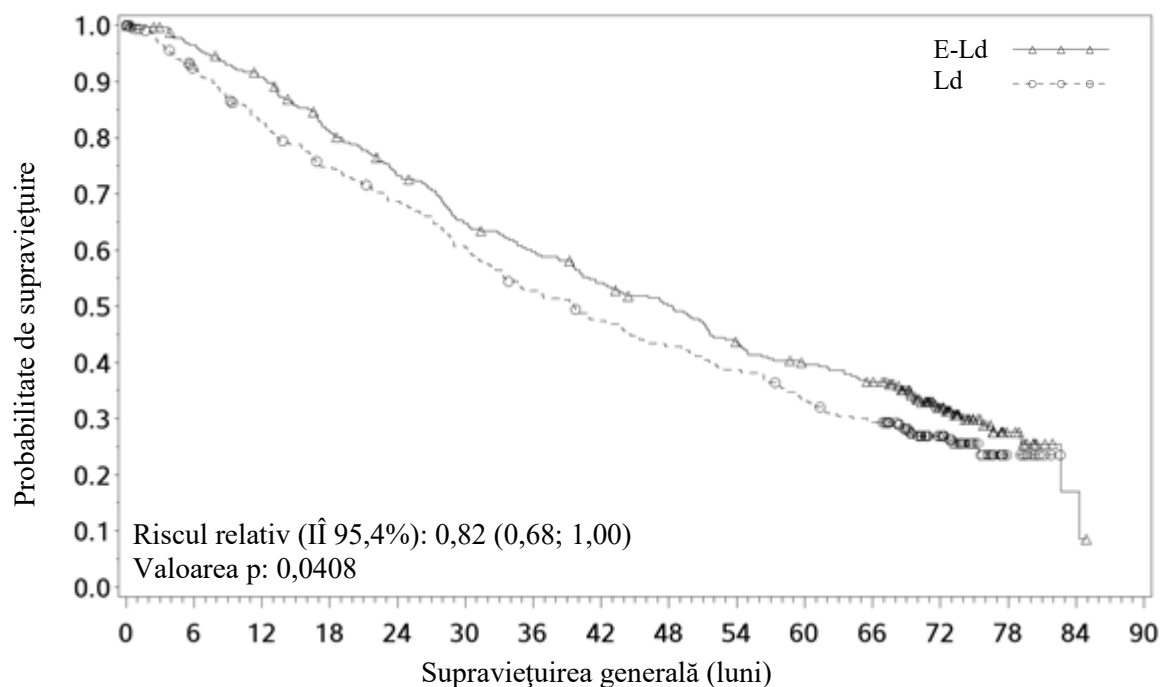
Descrierea subgrupeii	E-Ld	Ld	Riscul relativ [ÎI 95%]
	N = 321	N = 325	
	SFP mediană (luni) [ÎI 95%]	SFP mediană (luni) [ÎI 95%]	
Vârsta			
< 65 ani	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 ani	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Factori de risc			
Risc ridicat	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Risc standard	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Categoria citogenetică			
Prezența del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Absența del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Prezența t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Absența t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Stadiul ISS			
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]

Descrierea subgrupeii	E-Ld N = 321	Ld N = 325	Riscul relativ [II 95%]
	SFP mediană (luni) [II 95%]	SFP mediană (luni) [II 95%]	
Terapii anterioare			
Linii de terapii anterioare = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Linii de terapii anterioare = 2 sau 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Expunere anterioară la talidomidă	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Absența expunerii anterioare la terapie imunomodulatoare	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Expunere anterioară la bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Absența expunerii anterioare la bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Răspunsul la terapie			
Recidivat	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refractar	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Funcția renală			
ClCr inițial < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
ClCr inițial ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Ratele de supraviețuire generală la 1 an, la 2, 3, 4 și la 5 ani pentru Emlipiciti în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă au fost de 91%, 73%, 60%, 50% și, respectiv, 40%, comparativ cu 83%, 69%, 53%, 43% și, respectiv, 33%, pentru tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă (Vezi Figura 2).

Analiza pre-planificată finală a SG a fost efectuată după un număr de 212 de decese în brațul de tratament cu E-Ld și de 225 de decese în brațul de tratament cu Ld. Perioada minimă de monitorizare a fost de 70,6 luni. A fost observat un avantaj semnificativ statistic în ceea ce privește SG la pacienții din brațul de tratament cu E-Ld, comparativ cu pacienții din brațul de tratament cu Ld. SG mediană în brațul de tratament cu E-Ld a fost de 48,30 luni, comparativ cu 39,62 luni în brațul de tratament cu Ld. Pacienții din brațul de tratament cu E-Ld au prezentat o reducere de 18% a riscului de deces, comparativ cu cei din brațul de tratament cu Ld (Riscul relativ = 0,82; II 95,4%: 0,68; 1,00; valoarea $p = 0,0408$). Vezi Tabelul 8 și Figura 2.

Figura 2: Supraviețuirea generală în CA204004



Număr de subiecți cu risc

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 în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (CA204125)

CA204125 este un studiu deschis, randomizat, care a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța Empliciti în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (E-Pd) la pacienți cu mielom multiplu refractar sau recidivat și refractar, care au primit anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând lenalidomidă și un inhibitor proteazomal (PI - proteasome inhibitor), și care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 60 de zile de la ultimul lor tratament. Pacienții au fost considerați refractari dacă au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 60 de zile de la încheierea tratamentului cu lenalidomidă și un PI, și în timpul sau în interval de 60 de zile de la ultimul lor tratament, sau au fost considerați recidivați și refractari dacă au obținut cel puțin un răspuns parțial la tratamentul anterior cu lenalidomidă și un PI, însă au prezentat progresie în interval de 6 luni, și au dezvoltat boală progresivă în timpul sau în interval de 60 de zile de la încheierea ultimului lor tratament. Pacienții cu neuropatie periferică de grad 2 sau mai mare au fost excluși din studiile clinice cu E-Pd.

În total, 117 pacienți au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi tratament: 60 pentru a primi tratament cu elotuzumab asociat cu pomalidomidă și dexametazonă (E-Pd) și 57 cu pomalidomidă și dexametazonă (Pd). Tratamentul a fost administrat în cicluri de tratament cu durata de 4 săptămâni (ciclu de tratament cu durata de 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile. Elotuzumab în doză de 10 mg/kg gc a fost administrat intravenos săptămânal în primele 2 cicluri de tratament și, ulterior, în doză de 20 mg/kg gc la interval de 4 săptămâni.

Dexametazona a fost administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament. În săptămânile în care s-a administrat perfuzabil Empliciti, dexametazona a fost utilizată înainte de administrarea Empliciti, în doză fracționată: subiecților cu vârsta ≤ 75 de ani li s-a administrat oral o doză de 28 mg și intravenos o doză de 8 mg, iar la subiecții cu vârsta > 75 de ani s-a administrat oral o doză de 8 mg și intravenos o doză de 8 mg. În săptămânile în care nu s-a administrat perfuzabil Empliciti și în grupul de control, dexametazona a fost administrată oral în doză de 40 mg la subiecții cu vârsta ≤ 75 de ani și în doză de 20 mg la subiecții cu vârsta > 75 de ani. Evaluarea răspunsului tumoral a fost efectuată la fiecare 4 săptămâni.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 67 de ani (interval: 36-81); 62% dintre pacienți au avut vârsta peste 65 de ani; 57%

dintre pacienți au fost de sex masculin; 77% din populația studiului au fost de rasă caucaziană, 21% asiatici și 1% de rasă neagră. O proporție de 50% erau încadrați în stadiul I conform International Staging System (ISS), 38% în stadiul II ISS și 12% în stadiul III. Anomaliile cromozomiale, determinate prin tehnica FISH, de deleție del(17p), translocatie t(4;14) și translocatie t(14;16), au fost prezente la 5%, 11% și, respectiv, 7% dintre pacienți. Unsprezece (9,4%) pacienți au avut mielom cu risc crescut. Numărul median de terapii anterioare a fost de 3. Optzeci și șapte la sută (87%) dintre pacienți au fost refractari la lenalidomidă, 80% au fost refractari la un inhibitor proteazomal (PI - proteasome inhibitor) și 70% au fost refractari atât la lenalidomidă cât și la un PI. Terapiile anterioare au inclus transplant de celule stem (55%), administrare de bortezomib (100%), lenalidomidă (99%), ciclofosfamidă (66%), melfalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%) și daratumumab (3%).

Numărul median de cicluri de tratament a fost de 9 pentru brațul de tratament cu E-Pd și de 5 pentru cel cu Pd.

Criteriul principal a fost SFP, conform evaluării de către investigator pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielomul Multiplu (IMWG - International Myeloma Working Group) modificate. SFP mediană pentru populația în intenție de tratament (ITT - Intention-to-treat) a fost de 10,25 luni (ÎI 95%: 5,59; care nu poate fi estimat (NE)) în brațul de tratament cu E-Pd și de 4,67 luni (ÎI 95%: 2,83; 7,16) în brațul de tratament cu Pd. SFP și RRG au fost, de asemenea, evaluate și de Comitetul de Recenzie Independent (IRC - Independent Review Committee).

Rezultatele privind SFP, conform evaluării de către investigator și de către IRC, sunt sumarizate în Tabelul 10 (perioadă minimă de monitorizare de 9,1 luni). Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SFP, conform evaluării de către investigator, este furnizată în Figura 3.

Tabelul 10: Supraviețuirea fără progresia bolii și răspunsul general în CA204125

	Conform evaluării de către investigator		Conform evaluării de către IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
SFP (ITT)				
Riscul relativ [ÎI 95%]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Valoarea p conform testului log-rank stratificat ^a	0,0078		0,0043	
SFP mediană exprimată în luni [ÎI 95%]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Răspuns				
Răspuns general (RRG) ^b n (%) [ÎI 95%]	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]
Valoarea p ^c	0,0029		0,0002	
Răspuns complet (RC + RCs) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Răspuns parțial (RR/RP) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Răspunsuri combinate (RC+RCs+RPFB) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a Valoarea p bazată pe testul log-rank stratificat în funcție de stadiul bolii la înrolarea în studiu (Stadiile I-II conform International Staging System vs Stadiul III ISS) și numărul de linii anterioare de tratament (2-3 vs ≥ 4) la randomizare.

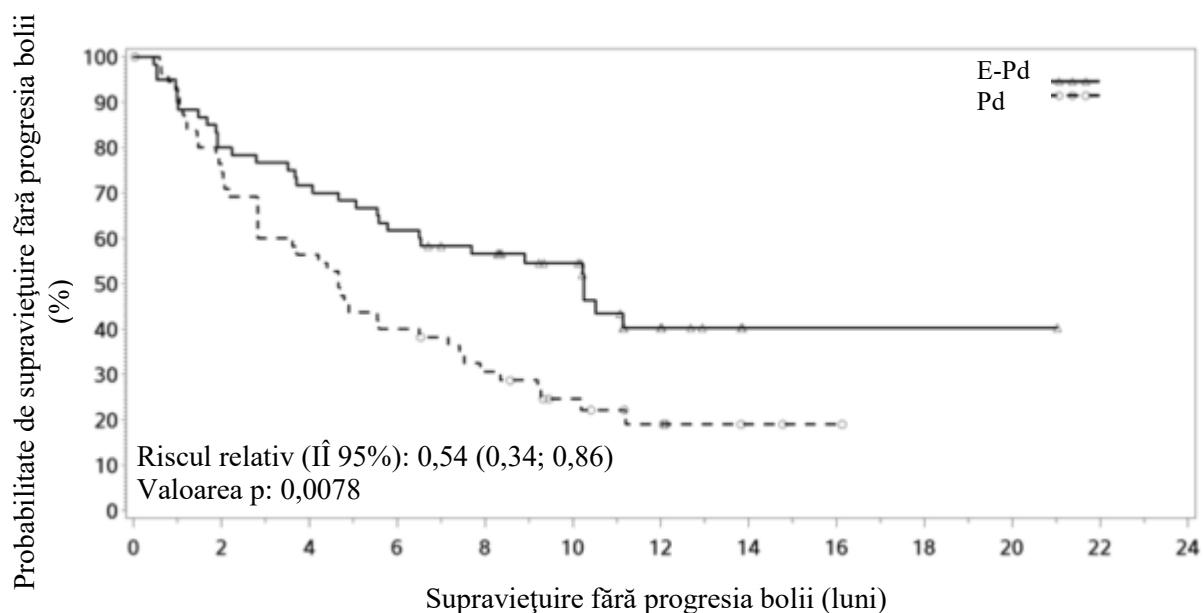
^b Pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielomul Multiplu (IMWG - International Myeloma Working Group) modificate.

^c Valoarea p bazată pe testul χ^2 Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de stadiul bolii la înrolarea în studiu (Stadiile I-II conform International Staging System vs Stadiul III ISS) și numărul de linii anterioare de tratament (2-3 vs ≥ 4) la randomizare.

^d Răspuns complet (RC) + răspuns complet strict (RCs).

- e Este posibil ca ratele de răspuns complet în grupul de tratament cu Emlipici să fie subevaluate din cauza interferenței dintre anticorpul monoclonal elotuzumab și testul de imunofixare și de electroforeză a proteinelor serice.
- f Evaluarea de către IRC a fost efectuată post-hoc. NE: care nu poate fi estimat

Figura 3: Supraviețuirea fără progresia bolii, conform evaluării de către investigator, în CA204125



Număr de subiecți cu risc

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

SFP pentru populația în intenție de tratament (ITT - Intention-to-treat), conform evaluării de către investigator, a fost analizată la câteva subgrupuri, incluzându-le pe cele bazate pe vârstă (< 65 comparativ cu ≥ 65), rasă, stadiul ISS, terapii anterioare, transplant, categorie de risc, status ECOG, clearance-ul creatininei și anomalii citogenice. Indiferent de subgrupul analizat, SFP pentru grupurile de tratament a fost în general consecventă cu cea observată pentru populația în intenție de tratament. Cu toate acestea, rezultatele trebuie utilizate cu precauție, deoarece evaluarea consecvenței efectului între diferitele subgrupuri a fost afectată de numărul foarte limitat de pacienți incluși în diferitele subgrupuri.

Supraviețuirea generală (SG) a fost un criteriu secundar cheie al studiului. O analiză pre-planificată finală a SG a fost efectuată după ce s-a înregistrat un număr de cel puțin 78 de decese. Perioada minimă de monitorizare a fost de 45,0 luni. Rezultatele privind SG la analiza finală au atins semnificație statistică. A fost observată o SG semnificativ mai lungă la pacienții din brațul de tratament cu E-Pd, comparativ cu pacienții din brațul de tratament cu Pd (Riscul relativ = 0,59; ÎI 95%: 0,37; 0,93; valoarea p = 0,0217), reprezentând o scădere cu 41% a riscului de deces. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 11 și Figura 4.

Tabelul 11: Rezultate privind supraviețuirea generală în CA204125

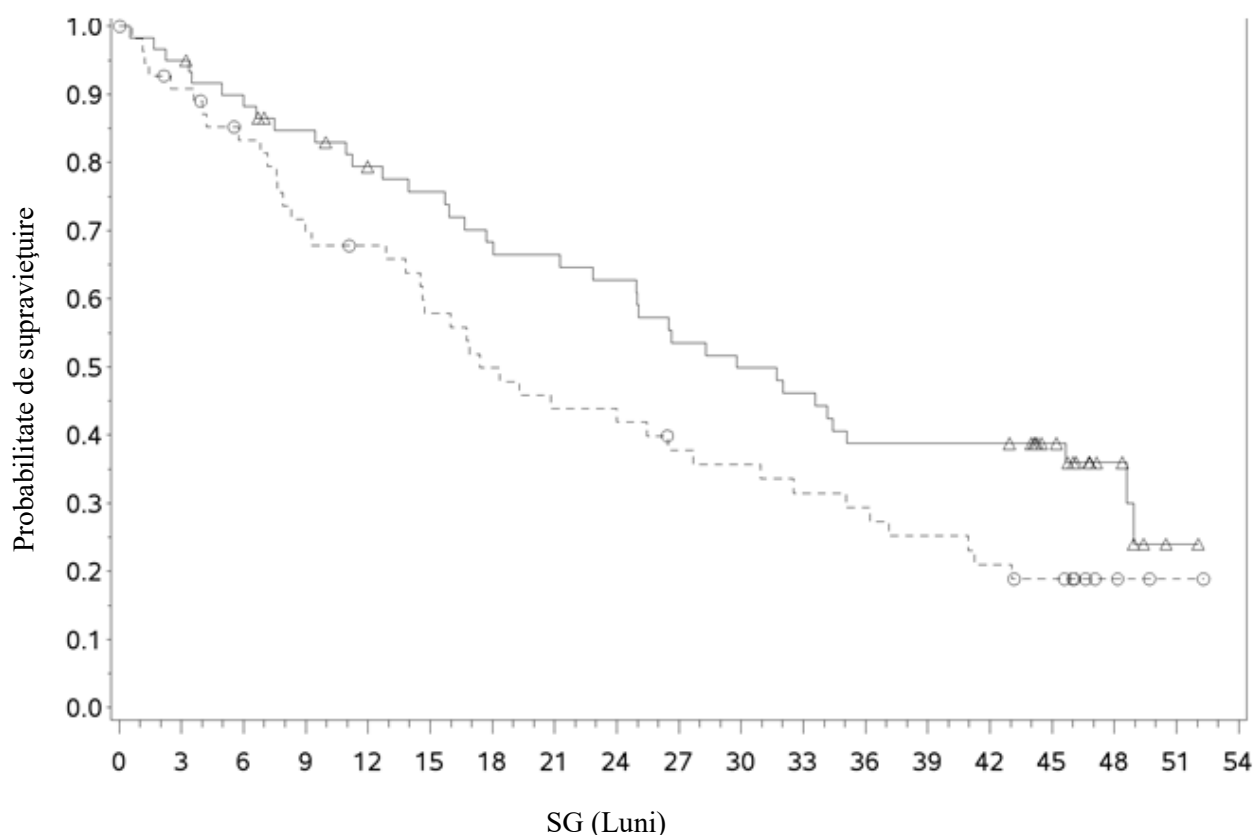
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Supraviețuirea generală (SG)**		
Riscul relativ [Î 95%]	0,59 [0,37; 0,93]	
Valoarea p conform testului log-rank stratificat*	0,0217***	
SG mediană exprimată în luni [Î 95%]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* Valoarea p bazată pe testul log-rank stratificat în funcție de stadiul bolii la înrolarea în studiu (Stadiile I-II conform International Staging System vs Stadiul III ISS) și numărul de linii anterioare de tratament (2-3 vs ≥ 4) la randomizare.

** O analiză pre-specificată finală a SG a fost efectuată pe baza unui număr de cel puțin 78 de decese (perioadă minimă de monitorizare de 45,0 luni).

*** Analiza finală a SG a depășit limita alfa pre-determinată pentru semnificație statistică ($p \leq 0,20$), precum și nivelul strict de 0,05.

Figura 4: Supraviețuirea generală în CA204125



Număr de subiecți cu risc

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 (evenimente: 37/60), mediana și Î 95%: 29,80 (22,87; 45,67)

---○--- Pd (evenimente: 41/57), mediana și Î 95%: 17,41 (13,83; 27,70)

E-Pd vs Pd - risc relativ și Î 95%: 0,59 (0,37; 0,93)

Î 80%: 0,59 (0,44; 0,79), valoarea p: 0,0217

Nivel alfa ajustat = 0,2.

Simbolurile reprezintă observații cenzurate.

Stratificat în funcție de stadiul bolii la înrolarea în studiu (Stadiile I-II conform International Staging System vs Stadiul III ISS) și numărul de linii anterioare de tratament (2-3 vs ≥ 4) la randomizare.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul mielomului multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic (FC) al elotuzumab a fost studiat la pacienți cu mielom multiplu. Elotuzumab prezintă un profil FC neliniar cu scăderea clearance-ului cu creșterea dozei de la 0,5-20 mg/kg gc.

Absorbție

Elotuzumab este administrat intravenos și de aceea biodisponibilitatea este imediată și completă.

Distribuție

Volumul mediu geometric de distribuție al elotuzumab în cazul utilizării schemei terapeutice recomandate, în asociere cu lenalidomidă/dexametazonă sau pomalidomidă/dexametazonă, la starea de echilibru, este 5,7 l (coeficient de variație (CV): 23%) și, respectiv, 5,6 l (CV: 21%).

Metabolizare

Calea de metabolizare a elotuzumab nu este descrisă. Fiind anticorp monoclonal de tip IgG, se așteaptă ca elotuzumab să fie descompus în peptide mici și aminoacizi prin intermediul căilor catabolice.

Eliminare

Media geometrică a clearance-ului total pentru elotuzumab la 10 mg/kg gc (în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă) la starea de echilibru este 0,194 l/zi (CV: 62,9%). După întreruperea permanentă a elotuzumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, în 3 luni concentrațiile de elotuzumab vor scădea la aproximativ 3% (eliminare de aproximativ 97%, estimată ca 5 timpi de înjumătățire) din concentrația serică maximă prezisă pe criteriile populaționale la starea de echilibru.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei de FC populațională care a utilizat date de la 440 de pacienți, clearance-ul pentru elotuzumab a crescut pentru valori mai mari ale gc, oferind suport calculării dozei în funcție de greutatea corporală. Analiza de FC populațională a sugerat că următorii factori nu au avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra clearance-ului pentru elotuzumab: vârsta, sexul, rasa, valoarea inițială a lactat dehidrogenazei (LDH), valoarea albuminei, insuficiența renală, insuficiența hepatică ușoară și administrarea în asociere cu lenalidomidă/dexametazonă sau cu pomalidomidă/dexametazonă. Clearance-ul mediat de țintă pentru elotuzumab a crescut pentru valori mai mari ale concentrațiilor serice de proteină M.

Insuficiență renală

Un studiu deschis (CA204007) a evaluat profilul farmacocinetic al elotuzumab utilizat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă la pacienți cu mielom multiplu și grade diferite de insuficiență renală (clasificată folosind valorile ClCr). Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii elotuzumab a fost evaluat la pacienți cu funcție renală normală (ClCr > 90 ml/min; N = 8), insuficiență renală severă care nu necesită dializă (ClCr < 30 ml/min; N = 9) sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (ClCr < 30 ml/min; N = 9). Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în privința farmacocineticii elotuzumab între pacienții cu insuficiență renală severă (dializați sau nu) și cei cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Empliciti este un anticorp monoclonal IgG1, eliminat în principal pe căi catabolice. Astfel, este puțin probabil ca afectarea funcției hepatice să îi modifice clearance-ul. Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului pentru Empliciti a fost evaluat prin analize de FC populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (valoare a BT ≤ LSVN și valoare a AST > LSVN sau valoare a BT < 1 până la 1,5 × LSVN și orice valoare a AST; N = 33). Nu s-au identificat diferențe relevante din

punct de vedere clinic în ceea ce privește clearance-ul pentru Empliciti între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Elotuzumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valoare a BT > 1,5 până la 3 × LSVN și orice valoare a AST) sau severă (valoare a BT > 3 × LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Elotuzumab recunoaște numai proteina SLAMF7 umană. Deoarece elotuzumab nu recunoaște formele proteinei SLAMF7 de altă origine decât cea umană, datele privind siguranța *in vivo* provenite din studiile de la animale nu sunt relevante. Din același motiv, nu sunt disponibile date privind carcinogenitatea elotuzumab la animale și nici nu s-au efectuat studii de evaluare a toxicității asupra fertilității și embriofetale. Informațiile non-clinice privind siguranța sunt reprezentate în principal din studiile limitate *in vitro* pe celule/țesuturi umane care nu au evidențiat semnale de alarmă privind siguranța.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Citrát de sodiu
Acid citric monohidrat
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani.

După reconstituire și diluare

Soluția reconstituită trebuie transferată imediat din flacon în punga de perfuzie.

Stabilitatea fizico-chimică a soluției reconstituite și diluate a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperaturi între 2°C - 8°C, protejată de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie administrată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul de timp de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu vor depăși 24 de ore la temperaturi între 2°C - 8°C, protejată de lumină. A nu se congela soluția reconstituită sau diluată. Soluția perfuzabilă poate fi păstrată pentru un interval de maxim 8 ore din intervalul total de 24 de ore la temperaturi între 20°C – 25°C și în condițiile de iluminare a camerei. Această perioadă de 8 ore trebuie să includă perioada de administrare a medicamentului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire sau diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 20 ml din sticlă de tip I, închis cu un dop de culoare gri din butil și sigilat cu capsă din aluminiu cu capac detașabil din polipropilenă, care conține fie 300 mg, fie 400 mg elotuzumab. Culoarea capacului detașabil al capsei este sidefie pentru flaconul de 300 mg și albastră pentru cel de 400 mg.

Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Calcularea dozei

Se calculează doza (mg) și se determină numărul de flacoane necesare pentru doză (10 mg/kg sau 20 mg/kg) în funcție de gc. Poate fi necesar mai mult de un flacon de Empliciti pentru a administra doza totală pentru pacient.

- Doza totală de elotuzumab exprimată în mg este egală cu gc a pacientului exprimată în kg înmulțită cu doza de elotuzumab (10 sau 20 mg/kg, vezi pct. 4.2).

Reconstituirea flacoanelor

Fiecare flacon de Empliciti se reconstituie prin respectarea tehnicilor de asepsie utilizând o seringă de dimensiune adecvată și un ac cu calibrul de 18 sau mai mic, conform recomandărilor din Tabelul 12. În timpul introducerii apei pentru preparate injectabile este posibil să apară o mică rezistență, aceasta fiind considerată normală.

Tabelul 12: Instrucțiuni privind reconstituirea

Concentrație	Cantitate de apă pentru preparate injectabile, necesară pentru reconstituire	Volu final de soluție reconstituită de Empliciti în flacon (inclusiv volumul ocupat de pulberea solidă)	Concentrație post-reconstituire
Flacon de 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Flacon de 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Țineți flaconul vertical și rotiți flaconul pentru a dizolva pulberea liofilizată. Apoi întoarceți de câteva ori flaconul pentru a dizolva eventuale urme de pulbere prezente în partea superioară a flaconului sau pe capac. Nu scuturați puternic, NU AGITAȚI. Pulberea liofilizată se va dizolva în mai puțin de 10 minute.

După ce particulele solide rămase sunt complet dizolvate, lăsați soluția reconstituită să se liniștească timp de 5-10 minute. Soluția reconstituită este de la incoloră la ușor gălbuie, și de la limpede la intens opalescentă. Empliciti trebuie inspectat vizual pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Aruncați soluția în cazul în care se depistează particule și modificări de culoare.

Pregătirea soluției perfuzabile

Soluția reconstituită trebuie diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție injectabilă de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație finală a perfuziei cuprinsă între 1 mg/ml și 6 mg/ml. Volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 5% trebuie ajustat pentru a nu depăși 5 ml/kg din gc, pentru orice doză de Empliciti.

Se calculează volumul (ml) de solvent (fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%) necesar pentru a obține soluția perfuzabilă pentru pacient.

Se extrage volumul necesar pentru doza calculată din fiecare flacon, până la maximum 16 ml din flaconul de 400 mg și 12 ml din cel de 300 mg. Fiecare flacon conține o cantitate mică în plus (supraumplere), pentru a asigura un volum extractibil suficient.

Se transferă volumele extrase din toate flacoanele necesare conform dozei calculate pentru fiecare pacient în parte într-o singură pungă de perfuzie din clorură de polivinil sau poliolefină care conține volumul calculat de solvent. Se amestecă încet perfuzia prin mișcări manuale de rotație. A nu se agita.

Empliciti este numai pentru o singură utilizare. A se arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Administrare

Toată perfuzia de Empliciti trebuie administrată cu un set de perfuzie și un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (cu o dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm), folosind o pompă automată pentru perfuzie.

Perfuzia de Empliciti este compatibilă cu:

- recipiente din PVC și poliolefină
- seturi pentru perfuzie din PVC
- filtru încorporat din polietersulfonă și nailon cu o dimensiune a porilor între 0,2 și 1,2 μm.

Perfuzia de Empliciti trebuie inițiată cu o viteză de 0,5 ml/min pentru doza de 10 mg/kg gc și de 3 ml/min pentru doza de 20 mg/kg gc. Dacă este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat, conform recomandărilor din Tabelele 3 și 4 (vezi pct. 4.2 Mod de administrare). Viteza maximă de perfuzare nu trebuie să depășească 5 ml/min.

Soluția perfuzabilă de Empliciti trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul de timp de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu vor depăși 24 de ore la temperaturi între 2°C – 8°C, protejată de lumină. A nu se congela soluția reconstituită sau diluată. Soluția perfuzabilă poate fi păstrată pentru un interval de maxim 8 ore din intervalul total de 24 de ore la temperaturi între 20°C – 25°C și în condițiile de iluminare a camerei. Această perioadă de 8 ore trebuie să includă perioada de administrare a medicamentului.

Eliminare

A nu se păstra în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1088/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Empliciti 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
elotuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 300 mg elotuzumab.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține 25 mg elotuzumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, citrat de sodiu, acid citric monohidrat și polisorbat 80 (E433). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1088/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Empliciti 300 mg pulbere pentru concentrat
elotuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 300 mg elotuzumab.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține 25 mg elotuzumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, citrat de sodiu, acid citric monohidrat și polisorbat 80 (E433). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

300 mg pulbere pentru concentrat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Administrare i.v.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1088/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Empliciti 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
elotuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 400 mg elotuzumab.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține 25 mg elotuzumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, citrat de sodiu, acid citric monohidrat și polisorbat 80 (E433). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1088/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Empliciti 400 mg pulbere pentru concentrat
elotuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 400 mg elotuzumab.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține 25 mg elotuzumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, citrat de sodiu, acid citric monohidrat și polisorbat 80 (E433). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

400 mg pulbere pentru concentrat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Administrare i.v.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1088/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Empliciti 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă **Empliciti 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**

elotuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Empliciti și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Empliciti
3. Cum să utilizați Empliciti
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Empliciti
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Empliciti și pentru ce se utilizează

Empliciti conține substanța activă elotuzumab, care este un anticorp monoclonal, un tip de proteină creat pentru a recunoaște și a se lega specific de o substanță-țintă din corp. Elotuzumab se leagă de o proteină denumită SLAMF7. SLAMF7 se găsește în cantitate mare pe suprafața celulelor mielomului multiplu și pe anumite celule ale sistemului imunitar (denumite celule natural killer). Când elotuzumab se leagă de SLAMF7 din celulele mielomului multiplu sau celulele natural killer, stimulează sistemul dumneavoastră imunitar să atace și să distrugă celulele mielomului multiplu.

Empliciti este utilizat pentru tratamentul mielomului multiplu (un tip de cancer al măduvei osoase) la adulți. Empliciti vă va fi administrat împreună cu lenalidomidă și dexametazonă sau împreună cu pomalidomidă și dexametazonă. Mielomul multiplu este un cancer al unui tip de celule albe din sânge denumite plasmocite. Aceste celule se înmulțesc necontrolat și se acumulează în măduva osoasă. Aceasta duce la afectări ale oaselor și rinichilor.

Empliciti este utilizat atunci când cancerul dumneavoastră nu a răspuns sau a revenit după anumite tratamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Empliciti

Nu trebuie să vi se administreze Empliciti

- dacă sunteți alergic la elotuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Reacții asociate administrării în perfuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care apare oricare dintre reacțiile asociate administrării în perfuzie enumerate la începutul pct. 4. Aceste reacții adverse apar de obicei în timpul sau după administrarea în perfuzie a primei doze. Veți fi supravegheat pentru a depista semnele care indică apariția acestor reacții în timpul și după prima perfuzie.

În funcție de gravitatea reacțiilor asociate administrării în perfuzie, este posibil să aveți nevoie de tratament suplimentar pentru prevenirea complicațiilor și pentru diminuarea simptomelor sau perfuzia cu Empliciti pe care o primiți să fie întreruptă. Când simptomele dispar sau se diminuează, perfuzia poate fi continuată mai lent, aceasta putând fi accelerată treptat în cazul în care nu reapar simptomele. Medicul dumneavoastră poate decide să nu continue tratamentul cu Empliciti în cazul în care prezentați o reacție foarte gravă asociată administrării în perfuzie.

Înainte de fiecare perfuzie cu Empliciti, veți primi medicamente care ajută la reducerea apariției reacțiilor asociate administrării în perfuzie (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Empliciti, Medicamente administrate înainte de fiecare perfuzie”).

Înainte de începerea tratamentului cu Empliciti, trebuie să citiți și secțiunea care indică atenționări și precauții din prospectul tuturor medicamentelor care se utilizează în asociere cu Empliciti, pentru informații referitoare la acestea. Când se utilizează lenalidomidă, este necesar să se acorde o atenție specială testelor de sarcină și necesităților legate de prevenirea sarcinii (vezi „Sarcina și alăptarea” din acest pct.).

Copii și adolescenți

Empliciti nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Empliciti împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Pentru femeile care utilizează Empliciti

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Empliciti dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă spune în mod specific acest lucru. Nu se cunosc efectele pe care Empliciti le poate avea la gravide sau efectele dăunătoare pe care le poate avea pentru copilul nenăscut.

- Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului cu Empliciti și timp de 120 de zile după încheierea acestuia, dacă sunt șanse să rămâneți gravidă.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata utilizării Empliciti, spuneți medicului dumneavoastră.

Când Empliciti este utilizat în asociere cu lenalidomidă sau pomalidomidă, trebuie să respectați programul de prevenire a sarcinii în vigoare pentru lenalidomidă și, respectiv, pentru pomalidomidă (vezi prospectul pentru lenalidomidă sau pomalidomidă). **Este de așteptat ca lenalidomida și pomalidomida să aibă efecte dăunătoare pentru copilul nenăscut.**

Nu se cunoaște dacă elotuzumab trece în laptele matern sau dacă prezintă risc pentru un sugar alăptat. Elotuzumab va fi administrat în asociere cu lenalidomidă sau pomalidomidă, iar alăptarea trebuie întreruptă din cauza utilizării lenalidomidei sau pomalidomidei.

Pentru bărbații care utilizează Empliciti

Trebuie să folosiți prezervativ pe durata tratamentului cu Empliciti și timp de 180 de zile după încheierea acestuia pentru a vă asigura că partenera dumneavoastră nu rămâne gravidă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Empliciti să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă aveți reacții asociate administrării în perfuzie (febră, frisoane, creștere a tensiunii arteriale, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”), nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă sau nu folosiți utilaje decât după dispariția reacției.

Empliciti conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu (cu un conținut redus de sare) înainte de a vi se administra Empliciti. Acest medicament conține 3,92 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) per flacon de 300 mg sau 5,23 mg sodiu per flacon de 400 mg. Aceasta este echivalentă cu 0,2% sau, respectiv, 0,3% din maximul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați Empliciti

Ce doză de Empliciti se administrează

Doza de Empliciti care vi se va administra se va calcula în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Cum se administrează Empliciti

Vi se va administra Empliciti sub supravegherea unui specialist din domeniul sănătății cu experiență. Vă va fi administrat într-o venă (intravenos) prin picurare (sub formă de perfuzie) pe durata a câteva ore.

Empliciti se administrează în cicluri de tratament cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) împreună cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul mielomului multiplu.

Atunci când se utilizează împreună cu lenalidomidă și dexametazonă, Empliciti se administrează după cum urmează:

- În ciclurile de tratament 1 și 2, o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 15 și 22.
- În ciclul de tratament 3 și după aceea, o dată la 2 săptămâni în zilele 1 și 15.

Atunci când se utilizează împreună cu pomalidomidă și dexametazonă, Empliciti se administrează după cum urmează:

- În ciclurile de tratament 1 și 2, o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 15 și 22.
- În ciclul de tratament 3 și după aceea, o dată la 4 săptămâni în ziua 1.

Medicul dumneavoastră va continua să vă trateze cu Empliciti atât timp cât boala prezintă îmbunătățiri sau rămâne stabilă și reacțiile adverse sunt tolerabile.

Medicamente administrate înainte de fiecare perfuzie

Trebuie să vi se administreze următoarele medicamente înainte de fiecare perfuzie cu Empliciti pentru a ajuta la diminuarea reacțiilor asociate administrării în perfuzie care pot apărea:

- medicament pentru diminuarea unei reacții alergice (un anti-histaminic)
- medicament pentru diminuarea inflamației (dexametazonă)
- medicament pentru scăderea durerii și febrei (paracetamol)

Dacă omiteți o doză de Empliciti

Empliciti este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul mielomului multiplu. Dacă se amână, se oprește temporar sau permanent administrarea oricăruia dintre medicamentele din schema de tratament, medicul dumneavoastră va decide modul în care trebuie să continue tratamentul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Empliciti decât trebuie

Deoarece Empliciti vă va fi administrat de un profesionist din domeniul sănătății, este puțin probabil să vi se administreze mai mult decât trebuie. În situația puțin probabilă în care se produce un supradozaj, medicul dumneavoastră vă va supraveghea pentru depistarea reacțiilor adverse.

Dacă încetați să utilizați Empliciti

Încetarea tratamentului cu Empliciti poate întrerupe efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul decât după ce discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta despre aceasta cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate cu elotuzumab:

Reacții asociate administrării în perfuzie

Administrarea Empliciti a fost corelată cu reacții asociate administrării în perfuzie (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții“). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă nu vă simțiți bine pe parcursul perfuzării.** În continuare se regăsește o listă cu simptomele tipice corelate cu reacțiile asociate administrării în perfuzie:

- Febră
- Frisoane
- Creștere a tensiunii arteriale

Pot apărea de asemenea și alte simptome. Medicul dumneavoastră poate lua în calcul scăderea vitezei de administrare a perfuziei cu Empliciti sau întreruperea acesteia pentru a controla aceste simptome.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Febră
- Durere în gât
- Pneumonie
- Scădere în greutate
- Scădere a numărului de celule albe din sânge
- Tuse
- Răceală
- Durere de cap
- Diaree
- Senzație de oboseală sau slăbiciune

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Durere în piept
- Cheaguri de sânge în vene (tromboză)
- Erupecie dureroasă pe piele, însoțită de apariția de vezicule (zona zoster)
- Transpirații în timpul nopții
- Modificări ale dispoziției
- Scădere a sensibilității, mai ales la nivelul pielii
- Reacții alergice (hipersensibilitate)
- Durere la nivelul gurii/ faringelui/ dureri în gât

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Reacție alergică survenită brusc, care poate pune viața în pericol (reacție anafilactică)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Nu încercați să vă tratați simptomele cu alte medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Empliciti

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, soluția reconstituită trebuie transferată imediat din flacon în punga de perfuzie.

După diluare, perfuzia trebuie administrată în interval de 24 de ore de la pregătire. Medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizată imediat, soluția perfuzabilă poate fi păstrată în frigider (2°C - 8°C) maximum 24 de ore.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Empliciti

- Substanța activă este elotuzumab.
Fiecare flacon de pulbere conține fie 300 mg fie 400 mg de elotuzumab.
După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține 25 mg de elotuzumab.
- Celelalte componente (excipienți) sunt sucroză, citrat de sodiu (vezi pct. 2 „Empliciti conține sodiu“), acid citric monohidrat și polisorbat 80 (E433).

Cum arată Empliciti și conținutul ambalajului

Empliciti pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) este de culoare albă până la aproape albă cu aspect compact sau fragmentat ambalată în flacon de sticlă.

Empliciti este ambalat în cutii cu 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea Empliciti

Calcularea dozei

Se calculează doza (mg) și se determină numărul de flacoane necesare pentru doză (10 mg/kg sau 20 mg/kg) în funcție de greutatea corporală (gc). Poate fi necesar mai mult de un flacon de Empliciti pentru a administra doza totală pentru pacient.

- Doza totală de elotuzumab exprimată în mg este egală cu gc a pacientului exprimată în kg înmulțită cu doza de elotuzumab (10 sau 20 mg/kg).

Reconstituirea flacoanelor

Fiecare flacon de Empliciti se reconstituie prin respectarea tehnicilor de asepsie utilizând o seringă de dimensiune adecvată și un ac cu calibrul de 18 sau mai mic, conform recomandărilor din Tabelul 1. În timpul introducerii apei pentru preparate injectabile este posibil să apară o mică rezistență, aceasta fiind considerată normală.

Tabelul 1: Instrucțiuni privind reconstituirea

Concentrație	Cantitate de apă pentru preparate injectabile, necesară pentru reconstituire	Volum final de soluție reconstituită de Empliciti în flacon	Concentrație post-reconstituire
Flacon de 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Flacon de 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Țineți flaconul vertical și rotiți flaconul pentru a dizolva pulberea liofilizată. Apoi întoarceți de câteva ori flaconul pentru a dizolva eventuale urme de pulbere prezente în partea superioară a flaconului sau pe capac. Nu scuturați puternic, NU AGITAȚI. Pulberea liofilizată se va dizolva în mai puțin de 10 minute.

După ce particulele solide rămase sunt complet dizolvate, lăsați soluția reconstituită să se liniștească timp de 5-10 minute. Soluția reconstituită este de la incoloră la ușor gălbuie, și de la limpede la intens opalescentă. Empliciti trebuie inspectat vizual pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Aruncați soluția în cazul în care se depistează particule și modificări de culoare.

Pregătirea soluției perfuzabile

Soluția reconstituită trebuie diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție injectabilă de glucoză 5%, pentru a obține o concentrație finală a perfuziei cuprinsă între 1 mg/ml și 6 mg/ml. Volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 5% trebuie ajustat pentru a nu depăși 5 ml/kg din gc, pentru orice doză de Empliciti.

Calculați volumul (ml) de solvent (fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%) necesar pentru a obține soluția perfuzabilă pentru pacient.

Extrageți volumul necesar pentru doza calculată din fiecare flacon, până la maximum 16 ml din flaconul de 400 mg și 12 ml din cel de 300 mg. Fiecare flacon conține o cantitate mică în plus (supraumplere), pentru a asigura un volum extractibil suficient.

Transferați volumele extrase din toate flacoanele necesare conform dozei calculate pentru fiecare pacient în parte într-o singură pungă de perfuzie din clorură de polivinil sau poliolefină care conține volumul calculat de solvent. Amestecați încet perfuzia prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Empliciti este numai pentru o singură utilizare. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Administrare

Toată perfuzia de Empliciti trebuie administrată cu un set de perfuzie și un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (cu o dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm), folosind o pompă automată pentru perfuzie.

Perfuzia de Empliciti este compatibilă cu:

- recipiente din PVC și poliolefină
- seturi pentru perfuzie din PVC
- filtru încorporat din polietersulfonă și nailon cu o dimensiune a porilor între 0,2 și 1,2 μm.

Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 10 mg/kg gc

Perfuzia de Empliciti la doza de 10 mg/kg gc trebuie inițiată cu o viteză de 0,5 ml/min. Dacă este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat, conform recomandărilor din Tabelul 2. Viteza maximă de perfuzare nu trebuie să depășească 5 ml/min.

Tabelul 2: Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 10 mg/kg gc

Ciclul de tratament 1, Doza 1		Ciclul de tratament 1, Doza 2		Ciclul de tratament 1, Dozele 3 și 4 și toate ciclurile ulterioare de tratament
Interval de timp	Viteză	Interval de timp	Viteză	Viteză
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*	-	-	

* Se continuă cu această viteză până la finalizarea administrării perfuziei.

Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 20 mg/kg gc

Perfuzia de Empliciti la doza de 20 mg/kg gc trebuie inițiată cu o viteză de 3 ml/min. Dacă este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat, conform recomandărilor din Tabelul 3. Viteza maximă de perfuzare nu trebuie să depășească 5 ml/min.

În cazul pacienților la care viteza de perfuzare pentru doza de 10 mg/kg gc a fost crescută la 5 ml/min, la administrarea primei perfuzii cu doza de 20 mg/kg gc se impune scăderea vitezei de perfuzare la 3 ml/min.

Tabelul 3: Viteza de perfuzare pentru doza de Empliciti de 20 mg/kg gc

Doza 1		Doza 2 și toate dozele ulterioare
Interval de timp	Viteză	Viteză
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Se continuă cu această viteză până la finalizarea administrării perfuziei.

Soluția perfuzabilă de Empliciti trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul de timp de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu vor depăși 24 de ore la temperaturi între 2°C – 8°C, protejată de lumină. A nu se congela soluția reconstituită sau diluată. Soluția perfuzabilă poate fi păstrată pentru un interval de maxim 8 ore din intervalul total de 24 de ore la temperaturi între 20°C – 25°C și în condițiile de iluminare a camerei. Această perioadă de 8 ore trebuie să includă perioada de administrare a medicamentului.

Eliminare

A nu se păstra în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.