

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Empliciti 300 mg prášok na infúzny koncentrát.

Empliciti 400 mg prášok na infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Empliciti 300 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka prášku obsahuje 300 mg elotuzumabu*.

Empliciti 400 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka prášku obsahuje 400 mg elotuzumabu.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentrátu 25 mg elotuzumabu.

* Elotuzumab je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v NS0 bunkách.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Prášok je biely až sivobiely celistvý alebo fragmentovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Empliciti je indikované dospelým pacientom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu mnohopočetného myelómu, ktorí dostali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu (pozri časti 4.2 a 5.1).

Empliciti je indikované dospelým pacientom v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom na liečbu relabovaného a refraktérneho mnohopočetného myelómu, ktorí dostali minimálne dve predchádzajúce liečby zahŕňajúce lenalidomid a inhibitor proteazómu a majú potvrdenú progresiu ochorenia pri poslednej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu elotuzumabom majú začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

Premedikácia na prevenciu reakcií súvisiacich s infúziou (*infusion related reactions, IRRs*)

45 – 90 minút pred podaním infúzie Empliciti sa musí pacientom podať nasledovná premedikácia (pozri časť 4.4):

- Dexametazón 8 mg intravenózne
- Blokátor H1 receptorov: difenhydramín (25 – 50 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalentný blokátor H1 receptorov.
- Blokátor H2 receptorov: ranitidín (50 mg intravenózne alebo 150 mg perorálne) alebo ekvivalentný blokátor H2 receptorov.
- Paracetamol (650 – 1000 mg perorálne).

Liečba IRRs

Ak sa počas podávania Empliciti vyskytne IRR ≥ 2 . stupňa, podávanie infúzie sa musí prerušiť. Po vyriešení na ≤ 1 . stupeň, sa má Empliciti začať znovu podávať s rýchlosťou 0,5 ml/min. a rýchlosť sa môže postupne zvyšovať o 0,5 ml/min. každých 30 minút podľa znášateľnosti až na rýchlosť, pri ktorej sa IRR vyskytla. Ak sa opakovane nevyskytne IRR, možno pokračovať so zvýšenou rýchlosťou (pozri Tabuľky 3 a 4).

U pacientov, u ktorých sa vyskytne IRR, sa majú sledovať vitálne známky každých 30 minút v priebehu 2 hodín po ukončení podávania infúzie Empliciti. Ak sa IRR vyskytne opakovane, podávanie infúzie Empliciti sa musí ukončiť a nesmie sa opakovane začať v tento deň (pozri časť 4.4). Veľmi závažné IRRs (≥ 3 . stupeň) si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby Empliciti a záchrannú liečbu.

Dávkovanie na podávanie s lenalidomidom a dexametazónom

Dĺžka každého liečebného cyklu je 28 dní, pozri tabuľku 1 s dávkovacou schémou. Liečba má pokračovať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Odporúčaná dávka Empliciti je 10 mg/kg telesnej hmotnosti (*body weight, bw*), podáva sa intravenózne každý týždeň na 1., 8., 15. a 22. deň počas prvých dvoch liečebných cyklov a potom každé 2 týždne na 1. a 15. deň.

Odporúčaná dávka lenalidomidu je 25 mg perorálne jedenkrát denne na 1. – 21. deň v opakovaných 28-dňových cykloch a minimálne 2 hodiny po podaní infúzie Empliciti, ak sa podávajú v ten istý deň.

Podávanie dexametazónu je nasledovné:

- V dni, keď sa podáva Empliciti, sa má podať 28 mg dexametazónu perorálne jedenkrát denne medzi 3 a 24 hodinami pred podaním Empliciti plus 8 mg intravenózne medzi 45 a 90 minútami pred podaním Empliciti na 1., 8., 15. a 22. deň opakovaných 28-dňových cyklov.
- V dni, keď sa nepodáva Empliciti, ale je plánovaná dávka dexametazónu (8. a 22. deň 3. cyklu a všetky následné cykly), sa má perorálne podať 40 mg dexametazónu.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávkovacia schéma Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom

Cyklus	1. & 2. 28-dňový cyklus				3.+ 28-dňový cyklus			
Dni cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Premedikácia	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg bw) intravenózne	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) perorálne	1. – 21. deň				1. – 21. deň			
Dexametazón (mg) perorálne	28.	28.	28.	28.	28.	40.	28.	40.
Dni cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

Ďalšie informácie týkajúce sa lenalidomidu a dexametazónu, pozri zodpovedajúce súhrny charakteristických vlastností liekov.

Dávkovanie pri podávaní s pomalidomidom a dexametazónom

Dĺžka každého liečebného cyklu je 28 dní, pozri tabuľku 2 s dávkovacou schémou. Liečba má pokračovať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Odporúčaná dávka Empliciti je 10 mg/kg bw podávaná intravenózne každý týždeň na 1., 8., 15. a 22. deň každý liečebný cyklus počas prvých dvoch cyklov a potom 20 mg/kg bw podávaných 1. deň každý liečebný cyklus.

Odporúčaná dávka pomalidomidu je 4 mg perorálne jedenkrát denne, a to 1. 21. deň v opakovaných 28 dňových cykloch a minimálne 2 hodiny po podaní infúzie Empliciti, ak sa podávajú v ten istý deň.

Podávanie dexametazónu u dospelých vo veku ≤ 75 rokov a vo veku > 75 rokov:

- V dňoch, keď sa podáva Empliciti, podajte pacientom vo veku ≤ 75 rokov dexametazón v dávke 28 mg perorálne 3 až 24 hodín pred podaním Empliciti plus 8 mg intravenózne 45 až 90 minút pred podaním Empliciti a pacientom vo veku > 75 rokov podajte dexametazón v dávke 8 mg perorálne 3 až 24 hodín pred podaním Empliciti plus 8 mg intravenózne 45 a 90 minút pred podaním Empliciti.
- V dňoch, keď sa nepodáva Empliciti, ale je plánovaná dávka dexametazónu (8., 15. a 22. deň 3. cyklu a všetky následné cykly), sa má pacientom vo veku ≤ 75 rokov perorálne podať 40 mg dexametazónu a pacientom vo veku > 75 rokov 20 mg perorálne.

Tabuľka 2: Odporúčaná dávkovacia schéma Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom

Cyklus	1. a 2. 28-dňový cyklus				3.+ 28-dňový cyklus				
	Dni cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Premedikácia	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg bw) intravenózne	10	10	10	10	20				
Pomalidomid (4 mg) perorálne	1. – 21. deň				1. – 21. deň				
Dexametazón (mg) intravenózne	8	8	8	8	8				
Dexametazón (mg) perorálne vo veku ≤ 75 rokov	28	28	28	28	28	40	40	40	
Dexametazón (mg) perorálne vo veku > 75 rokov	8	8	8	8	8	20	20	20	
Dni cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.	

Ďalšie informácie týkajúce sa pomalidomidu a dexametazónu, pozri zodpovedajúce súhrny charakteristických vlastností liekov.

Pozri nižšie Spôsob podávania v pokynoch o rýchlostiach infúzie.

Oddialenie dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby

Ak sa oddiali dávka, preruší sa alebo sa ukončí podávanie jedného lieku zo schémy, liečba inými liekmi môže pokračovať podľa plánu. Ak sa však oddiali alebo ukončí perorálne alebo intravenózne podávanie dexametazónu, podanie Empliciti sa má zakladať na klinickom hodnotení (napr. riziko precitlivenosti) (pozri časť 4.4).

Špeciálne populácie

Starší ľudia

U pacientov vo veku nad 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky Empliciti (pozri časti 5.2). Údaje účinnosti a bezpečnosti Empliciti u pacientov vo veku ≥ 85 rokov sú veľmi obmedzené. Dávka dexametazónu v kombinácii s pomalidomidom sa upraví podľa veku. Pozri vyššie, Podávanie dexametazónu u dospelých vo veku ≤ 75 rokov a vo veku > 75 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou ($\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min.}$), stredne ťažkou (klírens kreatinínu (CrCl) = $30 - 59 \text{ ml/min.}$), ťažkou ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcom si dialýzu nie je potrebná úprava dávky Empliciti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín (*total bilirubine*, *TB*) \leq hornej hranice normy (*upper limit of normal*, *ULN*) a aspartátaminotransferáza (*AST*) $>$ *ULN* alebo $\text{TB} < 1$ až $1,5 \times \text{ULN}$ a akákoľvek *AST*) nie je potrebná úprava dávky Empliciti. Empliciti sa neskúmalo u pacientov so stredne ťažkou ($\text{TB} > 1,5$ až $3 \times \text{ULN}$ a akákoľvek *AST*) alebo s ťažkou ($\text{TB} > 3 \times \text{ULN}$ a akákoľvek *AST*) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatická populácia

V pediatickej populácii v indikácii mnohopočetný myelóm nie je relevantné použitie Empliciti.

Spôsob podávania

Empliciti je len na intravenózne použitie.

Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 10 mg/kg bw

Podanie rekonštituovaného a zriedeného roztoku sa musí začať s rýchlosťou infúzie 0,5 ml/min. Ak je infúzia dobre tolerovaná, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvýšiť podľa popisu v tabuľke 3. Maximálna rýchlosť infúzie nesmie presiahnuť 5 ml/min.

Tabuľka 3: Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 10 mg/kg bw

1. cyklus, 1. dávka		1. cyklus, 2. dávka		1. cyklus, 3. a 4. dávka a všetky nasledujúce cykly
Časový interval	Rýchlosť	Časový interval	Rýchlosť	Rýchlosť
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.*	-	-	

* Pokračujte s touto rýchlosťou, kým sa infúzia neukončí.

Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 20 mg/kg bw

Podanie rekonštituovaného a zriedeného roztoku sa musí začať s rýchlosťou infúzie 3 ml/min. Ak je infúzia dobre tolerovaná, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvýšiť podľa opisu v tabuľke 4. Maximálna rýchlosť infúzie nesmie presiahnuť 5 ml/min.

U pacientov, ktorí mali zvýšenú rýchlosť infúzie na 5 ml/min. pri dávke 10 mg/kg bw sa musí pri prvej infúzii s dávkou 20 mg/kg bw znížiť rýchlosť infúzie na 3 ml/min.

Tabuľka 4: Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 20 mg/kg bw

1. dávka		2. dávka a všetky nasledujúce dávky
Časový interval	Rýchlosť	Rýchlosť
0 – 30 min.	3 ml/min.	5 ml/min.*
≥ 30 min.	4 ml/min.*	

* Pokračujte s touto rýchlosťou, kým sa infúzia neukončí.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie Empliciti pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pred začatím liečby sa musia zohľadniť súhrny charakteristických vlastností liekov pre lenalidomid, pomalidomid a dexametazón používané v kombinácii s Empliciti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

IRRs

U pacientov, ktorí dostávali elotuzumab, sa hlásili IRRs (pozri časť 4.8).

Pred podaním infúzie Empliciti sa musí podať premedikácia pozostávajúca z podania dexametazónu, blokátora H1 receptora, blokátora H2 receptora a paracetamolu (pozri časť 4.2 Premedikácia). Výskyt IRR bol omnoho vyšší u pacientov, ktorí neboli premedikovaní.

Ak ktorýkoľvek z príznakov IRR dosiahne ≥ 2 . stupeň musí sa podávanie infúzie Empliciti prerušiť a podať náležitá medikamentózna liečba a podporné opatrenia. Majú sa sledovať vitálne známky každých 30 minút v priebehu 2 hodín po ukončení podávania infúzie Empliciti. Po vyriešení reakcie (príznaky ≤ 1 . stupeň) možno opätovne začať podávanie Empliciti so začiatočnou rýchlosťou infúzie 0,5 ml/min. Ak sa príznaky nezopakujú, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvyšovať každých 30 minút na maximálne 5 ml/min. (pozri časť 4.2 Spôsob podávania).

Veľmi závažné IRR si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby Empliciti a záchrannú liečbu. Pacienti s miernymi alebo stredne závažnými IRR môžu dostať Empliciti so zníženou rýchlosťou infúzie a za dôkladného sledovania (pozri časť 4.2 Spôsob podávania).

Podmienky na používanie liekov používaných s Empliciti

Empliciti sa používa v kombinácii s inými liekmi; preto sa platné podmienky na používanie týchto liekov vzťahujú aj na kombinovanú liečbu. Pred začatím liečby sa musia zohľadniť súhrny charakteristických vlastností liekov pre všetky lieky používané v kombinácii s Empliciti.

Infekcie

V klinických skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom bola incidencia všetkých infekcií vrátane pneumónie vyššia u pacientov liečených Empliciti (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní a infekcie sa majú liečiť štandardnou liečbou.

Druhé primárne malignity (Second primary malignancies, SPMs)

V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom, u ktorých sa porovnávala liečba Empliciti kombinovaná s lenalidomidom a dexametazónom oproti liečbe lenalidomidom a dexametazónom (CA204004) bola incidencia SPMs a špecifických solídnych tumorov a nemelanómového nádoru kože vyššia u pacientov liečených Empliciti (pozri časť 4.8). Je známe, že SPMs súvisia s expozíciou lenalidomidu, ktorá bola predĺžená u pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom oproti lenalidomidu a dexametazónu. Výskyt hematologických malignít bol medzi dvoma liečenými skupinami rovnaký. Pacienti majú byť z dôvodu vývoja SPMs sledovaní.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,92 mg sodíka v 300 ml injekčnej liekovke alebo 5,23 mg sodíka v 400 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 % alebo 0,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu, v uvedenom poradí.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické interakčné štúdie. Nepredpokladá sa, že sa Empliciti, ako humanizovaná monoklonálna protilátka, bude metabolizovať prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP) alebo inými enzýmami metabolizujúcimi liečivá, neočakáva sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov pri súbežným podávaní liekov ovplyvní farmakokinetiku Empliciti.

Empliciti možno detekovať elektroforézou bielkovín séra (serum protein electrophoresis, SPEP) a analýzou imunofixácie séra u pacientov s myelómom a môže ovplyvniť správnosť odpovede pri klasifikácii. Prítomnosť elotuzumabu v sére pacienta môže pri SPEP spôsobiť vznik malého píku v skorej oblasti gama, čo je pri imunofixácii séra IgGκ. Táto interferencia môže ovplyvniť stanovenie kompletnej odpovede a možný relaps po kompletnej odpovedi u pacientov s myelómom s bielkovinou IgG kappa.

V prípade detekcie ďalších píkov pri imunofixácii séra, sa má vylúčiť možnosť biklonálnej gamapatie.

Pred začatím liečby sa musia zohľadniť súhrny charakteristických vlastností liekov pre lenalidomid, pomalidomid a dexametazón používané v kombinácii s Empliciti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Empliciti nesmú používať ženy vo fertilnom veku, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu elotuzumabom. Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 120 dní po liečbe.

Mužskí pacienti musia používať účinné antikoncepčné opatrenia počas a 180 dní po liečbe, ak je ich partnerka tehotná alebo je vo fertilnom veku a nepoužíva účinnú antikoncepciu.

Gravidita

U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s používaním elotuzumabu počas gravidity. Elotuzumab sa bude podávať v kombinácii s lenalidomidom, ktorý je počas gravidity kontraindikovaný. Údaje týkajúce sa účinku na reprodukčnú toxicitu u zvierat nie sú dostupné, pretože chýba adekvátny model zvierat. Empliciti sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu elotuzumabom.

Pred začatím liečby sa musia zohľadniť súhrny charakteristických vlastností liekov pre všetky lieky používané v kombinácii s Empliciti. Ak sa Empliciti používa s lenalidomidom alebo pomalidomidom existuje riziko poškodenia plodu vrátane závažných život ohrozujúcich vrodených porúch u ľudí súvisiacich s týmito látkami a je potrebné dodržiavať pokyny týkajúce sa zabráneniu gravidity vrátane testov a antikoncepcie. Lenalidomid alebo pomalidomid sú prítomné v krvi a v sperme pacientov, ktorí dostávajú tento liek. Pozrite si súhrny charakteristických vlastností liekov o požiadavkách týkajúcich sa antikoncepcie v dôsledku prítomnosti a prenosu v sperme a z dôvodu ďalších detailov. Pacienti, ktorí dostávajú Empliciti v kombinácii s lenalidomidom alebo pomalidomidom majú dodržiavať program prevencie gravidity lenalidomidu alebo pomalidomidu.

Dojčenie

Neočakáva sa, že sa bude elotuzumab vylučovať do materského mlieka. Elotuzumab sa bude podávať v kombinácii s lenalidomidom alebo pomalidomidom a dojčenie sa má z dôvodu používania lenalidomidu alebo pomalidomidu ukončiť.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie hodnotiace vplyv elotuzumabu na fertilitu. Preto nie je známy účinok elotuzumabu na mužskú a ženskú fertilitu.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe hlásených nežiaducich reakcií sa neočakáva, že Empliciti ovplyvní schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientom, u ktorých sa vyskytnú IRRs sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ sa príznaky nezmiernia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Údaje bezpečnosti elotuzumabu sa hodnotili súhrnne z 8 klinických skúšaní celkovo u 682 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa liečili elotuzumabom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (451 pacientov), bortezomibom a dexametazónom (103 pacientov) alebo pomalidomidom a dexametazónom (128 pacientov). Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná (1. alebo 2. stupňa).

Najzávažnejšia nežiaduca reakcia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby elotuzumabom je pneumónia.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce u > 10 % pacientov) pri liečbe elotuzumabom sú IRRs, hnačka, herpes zoster, nazofaryngitída, kašeľ, pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, lymfopénia a pokles telesná hmotnosť.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 5 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u 682 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa liečili elotuzumabom v 8 klinických skúšaní.

Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených Empliciti

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie	Celková frekvencia	Frekvencia 3./4. stupňa
<i>Infekcie a nákazy</i>	Pneumónia ^a	Veľmi časté	Časté
	Herpes zoster ^b	Časté	Menej časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	Časté
	Nazofaryngitída	Veľmi časté	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Lymfopénia ^c	Veľmi časté	Časté
	Leukopénia	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Anafylaktická reakcia	Menej časté	Menej časté
	Precitlivosť	Časté	Menej časté
<i>Psychické poruchy</i>	Zmeny nálady	Časté	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
	Hypestézia	Časté	Menej časté
<i>Poruchy ciev</i>	Hlboká žilová trombóza	Časté	Časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Kašeľ ^d	Veľmi časté	Menej časté
	Orofaryngeálna bolesť	Časté	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Hnačka	Veľmi časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Nočné potenie	Časté	Neznáme

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie	Celková frekvencia	Frekvencia 3./4. stupňa
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Bolesť na hrudi	Časté	Časté
	Únava	Veľmi časté	Časté
	Pyrexia	Veľmi časté	Časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Úbytok telesnej hmotnosti	Veľmi časté	Menej časté
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	Reakcie súvisiace s infúziou	Časté	Menej časté

^a Výraz pneumónia je zoskupenie nasledovných výrazov: pneumónia, atypická pneumónia, bronchopneumónia, lobárna pneumónia, bakteriálna pneumónia, plesňová pneumónia, chrípková pneumónia a pneumokoková pneumónia.

^b Výraz herpes zoster je zoskupenie nasledovných výrazov: herpes zoster, orálny herpes a infekcia herpetickým vírusom.

^c Výraz lymfopénia zahŕňa nasledovné výrazy: lymfopénia a znížený počet lymfocytov.

^d Výraz kašeľ zahŕňa nasledovné výrazy: kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa horných dýchacích ciest.

Výskyt nežiaducich reakcií upravený podľa expozície (všetky stupne a 3./4. stupeň) v CA204004, v klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom, v ktorom sa porovnávala liečba Empliciti kombinovaná s lenalidomidom a dexametazónom (N = 318) oproti liečbe lenalidomidom a dexametazónom (N = 317) je uvedený v tabuľke 6.

Tabuľka 6: CA204004 Výskyt nežiaducich reakcií upravený podľa expozície u pacientov liečených Empliciti oproti pacientom liečeným lenalidomidom a dexametazónom [zahŕňa viacnásobný výskyt u všetkých liečených pacientov]

	Empliciti + Lenalidomid a Dexametazón N = 318				Lenalidomid a Dexametazón N = 317			
	Všetky stupne		3./4. stupeň		Všetky stupne		3./4. stupeň	
Nežiaduca reakcia	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)
Hnačka	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pyrexia	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Únava	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Kašeľ ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nazofaryngitída	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infekcia horných dýchacích ciest	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymfopénia ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Bolesť hlavy	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumónia ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopénia	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
Orofaryngeálna bolesť	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Pokles telesnej hmotnosti	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nočné potenie	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-

	Empliciti + Lenalidomid a Dexametazón N = 318				Lenalidomid a Dexametazón N = 317			
	Všetky stupne		3./4. stupeň		Všetky stupne		3./4. stupeň	
Nežiaduca reakcia	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)
Bolesť na hrudi	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Hlboká žilová trombóza	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypoestézia	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Zmeny nálady	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Precitlivosť	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Výraz kašeľ zahŕňa nasledovné výrazy: kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa horných dýchacích ciest.

^b Výraz lymfopénia zahŕňa nasledovné výrazy: lymfopénia a znížený počet lymfocytov.

^c Výraz pneumónia je zoskupenie nasledovných výrazov: pneumónia, atypická pneumónia, bronchopneumónia, lobárna pneumónia, bakteriálna pneumónia, plesňová pneumónia, chrípková pneumónia a pneumokoková pneumónia.

^d Výraz herpes zoster je zoskupenie nasledovných výrazov: herpes zoster, orálny herpes a infekcia herpetickým vírusom.

Výskyt nežiaducich reakcií upravený podľa expozície (všetky stupne a 3./4. stupeň) v CA204125, v klinickom skúšaní s pacientmi s mnohohočetným myelómom, v ktorom sa porovnávala liečba Empliciti kombinovaná s pomalidomidom a dexametazónom (N = 60) oproti liečbe pomalidomidom a dexametazónom (N = 55) je uvedený v tabuľke 7.

Tabuľka 7: CA204125 Výskyt nežiaducich reakcií upravený podľa expozície u pacientov liečených Empliciti oproti pacientom liečeným pomalidomidom a dexametazónom [zahŕňa viacnásobný výskyt u všetkých liečených pacientov]

	Empliciti + Pomalidomid a Dexametazón N = 60				Pomalidomid a Dexametazón N = 55			
	Všetky stupne		3./4. stupeň		Všetky stupne		3./4. stupeň	
Nežiaduca reakcia	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/100 pacientorokov)
Kašeľ ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nazofaryngitída	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infekcia horných dýchacích ciest	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopénia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymfopénia ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumónia ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reakcie súvisiace s infúziou	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Bolesť na hrudi	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-

	Empliciti + Pomalidomid a Dexametazón N = 60				Pomalidomid a Dexametazón N = 55			
	Všetky stupne		3./4. stupeň		Všetky stupne		3./4. stupeň	
Nežiaduca reakcia	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/ 100 pacientov-rokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/ 100 pacientov-rokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/ 100 pacientov-rokov)	Počet udalostí	Výskyt (pomer incidencie/ 100 pacientov-rokov)
Nočné potenie	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypestézia	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Zmeny nálady	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Výraz kašeľ zahŕňa nasledovné výrazy: kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa horných dýchacích ciest.

^b Výraz lymfopénia zahŕňa nasledovné výrazy: lymfopénia a znížený počet lymfocytov.

^c Výraz pneumónia je zoskupenie nasledovných výrazov: pneumónia, atypická pneumónia, bronchopneumónia, lobárna pneumónia, bakteriálna pneumónia, plesňová pneumónia, chrípková pneumónia a pneumokoková pneumónia.

^d Výraz herpes zoster je zoskupenie nasledovných výrazov: herpes zoster, orálny herpes a infekcia herpetickým vírusom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

IRRs

V klinických skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom sa IRRs hlásili približne u 10 % premedikovaných pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (N = 318) a u 3 % premedikovaných pacientov liečených Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (N = 60) (pozri časť 4.4). Výskyt miernych až stredne závažných IRRs bol > 50 % u pacientov, ktorí neboli premedikovaní. Všetky hlásenia IRR boli ≤ 3. stupeň. 3. stupeň IRRs sa vyskytol u 1 % pacientov. V štúdií CA204004 zahŕňali najčastejšie príznaky IRR horúčku, triašku a hypertenziu. U piatich percent (5 %) pacientov sa vyžadovalo prerušenie podávania Empliciti s mediánom 25 minút z dôvodu IRR a u 1 % pacientov ukončenie liečby z dôvodu IRR. Z pacientov, u ktorých sa vyskytla IRR, malo 70 % (23/33) reakciu počas prvej dávky. V štúdií CA204125 sa všetky hlásené IRR vyskytli počas prvého liečebného cyklu a boli ≤ 2. stupeň.

Infekcie

Incidenca infekcií vrátane pneumónie bola vyššia pri liečbe Empliciti ako v kontrolnej skupine (pozri časť 4.4). V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (CA204004) sa infekcie hlásili u 81,4 % pacientov v skupine s Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (N = 318) a u 74,4 % v skupine s lenalidomidom a dexametazónom (N = 317). Infekcie 3. – 4. stupňa sa zaznamenali u 28 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a u 24,3 % s lenalidomidom a dexametazónom. Smrteľné infekcie neboli časté a hlásili sa u 2,5 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a u 2,2 % s lenalidomidom a dexametazónom. Incidenca pneumónie bola vyššia v skupine s Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom v porovnaní so skupinou s lenalidomidom a dexametazónom, hlásená u 15,1 % verus 11,7 %, so smrteľným následkom u 0,6 % verus 0 %, v uvedenom poradí.

V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (CA204125) sa infekcie hlásili u 65 % pacientov v skupine s Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (N = 60) a u 65,5 % v skupine s pomalidomidom a dexametazónom (N = 55). Infekcie 3.-4. stupňa sa zaznamenali u 13,3 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom a u 21,8 % pacientov liečených pomalidomidom a dexametazónom. Smrteľné infekcie (t.j. infekcie 5. stupňa) sa hlásili u 5 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom a u 3,6 % s pomalidomidom a dexametazónom.

SPMs

Incidencia SPMs bola vyššia pri liečbe Empliciti ako v kontrolnej skupine (pozri časť 4.4). V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (CA204004) sa pozorovali invazívne SPMs u 6,9 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (N = 318) a u 4,1 % pacientov liečených lenalidomidom a dexametazónom (N = 317). Je známe, že SPMs súvisia s expozíciou lenalidomidu, ktorá bola predĺžená u pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom verzus lenalidomid a dexametazón. Výskyt hematologických malignít bol medzi dvoma liečenými skupinami rovnaký (1,6 %). Solídne tumory sa hlásili u 2,5 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a u 1,9 % s lenalidomidom a dexametazónom. Nemelanómový nádor kože sa hlásil u 3,1 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a u 1,6 % s lenalidomidom a dexametazónom.

V štúdií 204125 sa nehlásili žiadne SPM udalosti v skúšanej skupine pacientov liečených Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (N = 60) a u 1 (1,8 %) z pacientov liečených v skupine s pomalidomidom a dexametazónom (N = 55).

Hlboká žilová trombóza

V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (CA204004) sa hlásila hlboká žilová trombóza u 7,2 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (N = 318) a u 3,8 % pacientov liečených lenalidomidom a dexametazónom (N = 317). U pacientov liečených kyselinou acetylsalicylovou sa hlboká žilová trombóza hlásila u 4,1 % pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (E-Ld) a u 1,4 % pacientov liečených lenalidomidom a dexametazónom (Ld). U pacientov, ktorí dostávali profylakticky nízkomolekulový heparín boli pozorované výskyt hlbokaj žilovej trombózy medzi liečenými skupinami podobné (2,2 % v oboch liečených skupinách) a u pacientov, ktorí dostávali antagonisty vitamínu K boli pomery 0 % u pacientov liečených E-Ld a 6,7 % u pacientov liečených Ld.

Imunogenita

Tak ako pri všetkých terapeutických bielkovinách, aj tu existuje možnosť imunogenity na Empliciti. Z 390 pacientov zo štyroch klinických skúšaní, ktorí sa liečili Empliciti a u ktorých sa hodnotila prítomnosť protilátok proti lieku bolo 72 pacientov (18,5 %) pomocou elektrochemiluminiscenčnej technológie (electrochemiluminescent assay, ECL) pozitívne testovaných na prítomnosť protilátok proti lieku, ktoré vznikli v úvodnej fáze liečby. Neutralizujúce protilátky boli detekované u 19 z 299 pacientov v štúdií CA204004. U väčšiny pacientov sa imunogenita vyskytla na začiatku liečby a bola prechodná s ústupom od 2 do 4 mesiacov. Na základe populačnej farmakokinetiky a analýzy odpovede po expozícii sa v súvislosti s vývojom protilátok proti lieku nezistila jasná príčinná súvislosť zmenenej farmakokinetiky, účinnosti alebo profilu toxicity.

Z 53 pacientov v štúdií CA204125 liečených Empliciti a hodnotených na prítomnosť protilátok proti lieku analyzovaných pomocou ECL technológie, bolo 19 pacientov (36 %) pozitívne testovaných, z nich bola u 1 pacienta testovaná pretrvávajúca pozitívna na protilátky proti lieku, ktoré vznikli v úvodnej fáze liečby. U týchto 19 pacientov sa protilátky proti lieku vyskytli v priebehu prvých 2 mesiacov od začatia liečby Empliciti. Z týchto 19 pacientov protilátky proti lieku ustúpili do 2 až 3 mesiacov u 18 (95 %). Neutralizujúce protilátky boli detekované u 2 z 53 pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásilo sa, že bol jeden pacient predávkovaný 23,3 mg/kg bw elotuzumabu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom. Pacient nemal žiadne príznaky, predávkovanie si nevyžadovalo žiadnu liečbu a bol spôsobilý pokračovať v liečbe elotuzumabom.

V prípade predávkovania majú byť pacienti pozorne sledovaní kvôli prejavom alebo príznakom nežiaducich reakcií a má sa začať náležitá symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka – liečivo, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka – liečivo. ATC kód: L01FX08.

Mechanizmus účinku

Elotuzumab je imunostimulačná, humanizovaná IgG1 monoklonálna protilátka, ktorá je špecificky zacielená proti bielkovine signalizačnej aktivačnej molekuly lymfocytov člena rodiny 7 (*signaling lymphocyte activation molecule family member 7, SLAMF7*). SLAMF7 sa značne exprimuje na bunkách mnohopočetného myelómu nezávisle od cytogenetických abnormalít. SLAMF7 sa tiež exprimuje na prirodzených smrtiacich bunkách (natural killer cells, NK), normálnych plazmatických bunkách a iných imunitných bunkách vrátane určitých podtypov T buniek, monocytov, B buniek, makrogágov a pDCs (plasmacytoid dendritic cells, plazmacytoidné dendritické bunky), no nebol detekovaný na normálnych bunkách solídnych tkanív alebo hematopoetických kmeňových bunkách.

Elotuzumab priamo aktivuje prirodzené smrtiace bunky prostredníctvom dráhy SLAMF7 aj pomocou receptorov Fc zvyšovaním anti-myelómovej aktivity *in vitro*. Elotuzumab je tiež zacielený na SLAMF7 na myelómových bunkách a prostredníctvom interakcií s Fc receptormi na špecifických imunitných bunkách podporuje usmrcovanie myelómových buniek prostredníctvom cytotoxicity závislej od protilátok (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) sprostredkovanej NKbunkami a fagocytózy závislej od protilátok (antibody dependant cellular phagocytosis, ADCP) sprostredkovanej makrofágmi. V predklinických modeloch, sa u elotuzumabu potvrdila synergická aktivita, ak sa kombinoval s lenalidomidom, pomalidomidom alebo bortezomibom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Empliciti v kombinácii lenalidomidom a dexametazónom (CA204004)

Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (E-Ld) u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali jednu alebo tri predchádzajúce terapie, sa vykonalo v randomizovanej otvorenej štúdii CA204004. U všetkých pacientov bola po ich úplne poslednej liečbe potvrdená progresia. Pacienti, ktorí boli odolní proti lenalidomidu boli vyradení a 6 % pacientov malo predchádzajúcu liečbu lenalidomidom. Pacienti sa museli po transplantácii zotaviť počas minimálne 12 týždňov od autológnej transplantácie kmeňových buniek (stem cell transplant, SCT) a 16 týždňov od alogénnej SCT. Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s amyloidózou srdca a s leukémiou plazmatických buniek.

Vhodní pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na to, aby dostávali buď Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo lenalidomid a dexametazón (Ld). Liečba sa podávala v 4-týždňových cykloch do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Elotuzumab 10 mg/kg bw sa podával intravenózne každý týždeň počas prvých 2 cyklov a potom každé 2 týždne. Pred podaním infúzie Empliciti sa podal dexametazón vo forme rozdelenej dávky: perorálna dávka 28 mg a intravenózna dávka 8 mg. V kontrolnej skupine a v týždňoch bez podávania Empliciti sa podalo 40 mg dexametazónu vo forme jednorazovej perorálnej dávky raz za týždeň. Lenalidomid 25 mg sa užíval perorálne jedenkrát denne počas prvých 3 týždňov každého cyklu. Hodnotenie odpovede nádoru sa vykonalo každé 4 týždne.

Celkovo bolo na užívanie liečby randomizovaných 646 pacientov: 321 na Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a 325 na lenalidomid a dexametazón.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi liečenými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 66 rokov (rozsah 37 až 91); 57 % pacientov bolo starších ako 65 rokov; 60 % pacientov bolo mužov; belosi tvorili 84 % skúmanej populácie, Ázijci 10 % a černosi 4 %. Podľa

Medzinárodného prognostického systému (International Staging System, ISS) bol I. štádium u 43 %, II. u 32 % a III. u 21 % pacientov. Vysoko rizikové cytogenetické kategórie del17p boli prítomné u 32 % a t(4;14) u 9 % pacientov. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2. Tridsaťpäť percent (35 %) pacientov bolo odolných (progresia počas alebo v priebehu 60 dní od poslednej liečby) a 65 % malo relaps (progresia po 60-tich dňoch od poslednej liečby). Predchádzajúce liečby zahŕňali: transplantáciu kmeňových buniek (55 %), bortezomib (70 %), melfalan (65 %), talidomid (48 %) a lenalidomid (6 %).

Primárne koncové ukazovatele tejto štúdie, prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS), ktoré sa hodnotilo pomerom rizika a celkovou mierou odpovede (overall response rate, ORR) boli stanovené na základe hodnotenia vykonanom po zaslepení nezávislou revíznou komisiou (Independent Review Committee, IRC). Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8 a na obrázku 1. Medián počtu cyklov liečby bol 19 pre skupinu s Emlipicití a 14 pre skupinu s komparátorom.

Celkové prežívanie (overall survival, OS) bolo sekundárnym koncovým ukazovateľom s vopred plánovanou analýzou pre finálne OS, ktoré sa vyskytne po minimálne 427 úmrtiach.

Tabuľka 8: CA204004 Výsledky účinnosti

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Pomer rizika [97,61 % CI]		0,68 [0,55; 0,85]
Stratifikovaný log-rank test p-hodnota ^a		0,0001
1-ročný pomer PFS (%) [95 % CI]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
2-ročný pomer PFS (%) [95 % CI]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
3-ročný pomer PFS (%) ^b [95 % CI]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Medián PFS v mesiacoch [95 % CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Odpoveď		
Celková odpoveď (ORR) ^c n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-hodnota ^d		0,0002
Kompletná odpoveď (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Veľmi dobrá parciálna odpoveď (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Parciálna odpoveď (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Kombinované odpovede (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Celkové prežívanie^g		
Pomer rizika [95,4 % CI]		0,82 [0,68; 1,00]
Stratifikovaný log-rank test p-hodnota		0,0408 ^h
Medián OS v mesiacoch [95 % CI]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]

^a p-hodnota sa zakladá na log-rank teste stratifikovanom pomocou B2 mikroglobulínov (<3,5 mg/l verus ≥ 3,5 mg/l), počet predchádzajúcich línií liečby (1 verus 2 alebo 3) a predchádzajúca imunomodulačná liečba (žiadna verus predchádzajúca liečba iba talidomidom verus iná).

^b Vopred špecifikovaná analýza pre 3-ročný pomer PFS sa vykonala na základe času minimálneho následného sledovania 33 mesiacov.

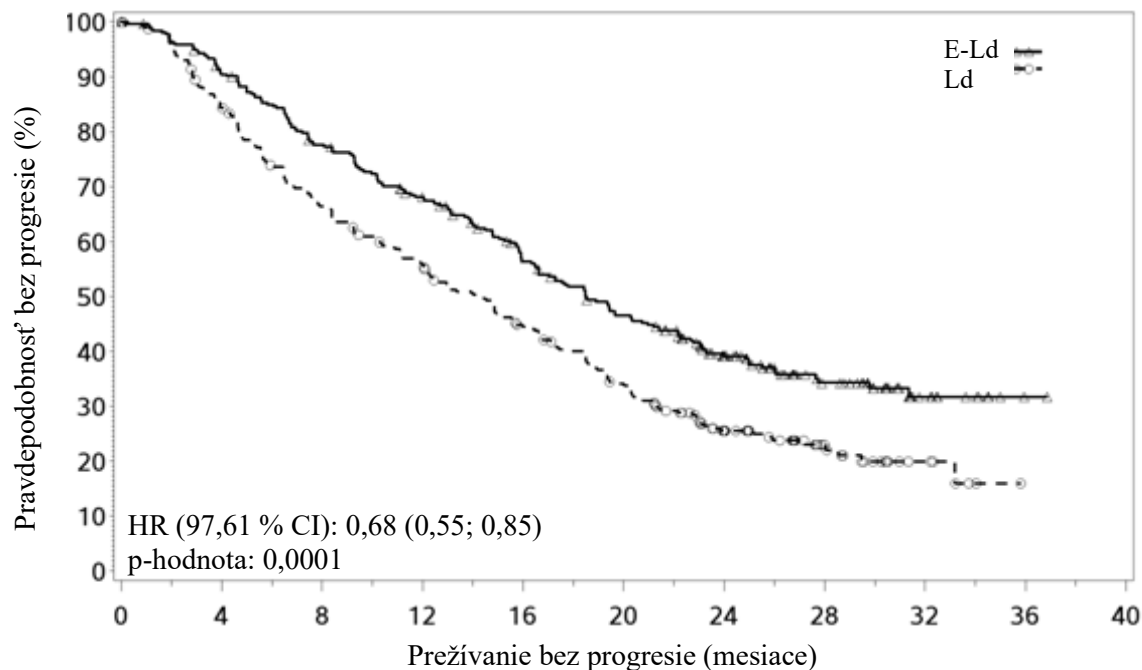
^c Kritériá Európskej skupiny pre krvné a dreňové transplantácie (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

^d p-hodnota na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chi-kvadrátového testu stratifikovaného pomocou B2 mikroglobulínov (<3,5 mg/l verus ≥ 3,5 mg/l), počet predchádzajúcich línií liečby (1 verus 2 alebo 3), a predchádzajúca imunomodulačná liečba (žiadna verus predchádzajúca liečba iba talidomidom verus iná).

^e Kompletná odpoveď (CR) + stringentná kompletná odpoveď (sCR).

- ^f Miere kompletných odpovedí v skupine s Emlipicití môžu byť podhodnotené v dôsledku interferencie elotuzumabu monoklonálnej protilátky pri imunofixačnej analýze a elektroforéze bielkovín v sére.
- ^g Vopred špecifikovaná finálna analýza pre OS sa vykonala na základe minimálne 427 úmrtí s časom minimálneho následného sledovania 70,6 mesiacov.
- ^h Finálna analýza OS dosiahla limit pre štatistickú významnosť špecifikovanú v protokole ($p \leq 0,046$).
- CI: interval spoľahlivosti

Obrázok 1: CA204004 Prežívanie bez progresie



Počet jedincov s rizikom

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

Pozorované zlepšenia v PFS boli medzi podskupinami zhodné z hľadiska veku (< 65 verus ≥ 65), stavu rizika, prítomnosti alebo absencie cytogenetických kategórií del17p alebo t(4;14), štádia ISS, počtu predchádzajúcich terapií, expozície predchádzajúcej imunomodulácii, expozície predchádzajúcej liečby bortezomibom, relapsu alebo stavu refrakterity alebo funkcie obličiek ako je uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: CA204004 Výsledky účinnosti v podskupinách

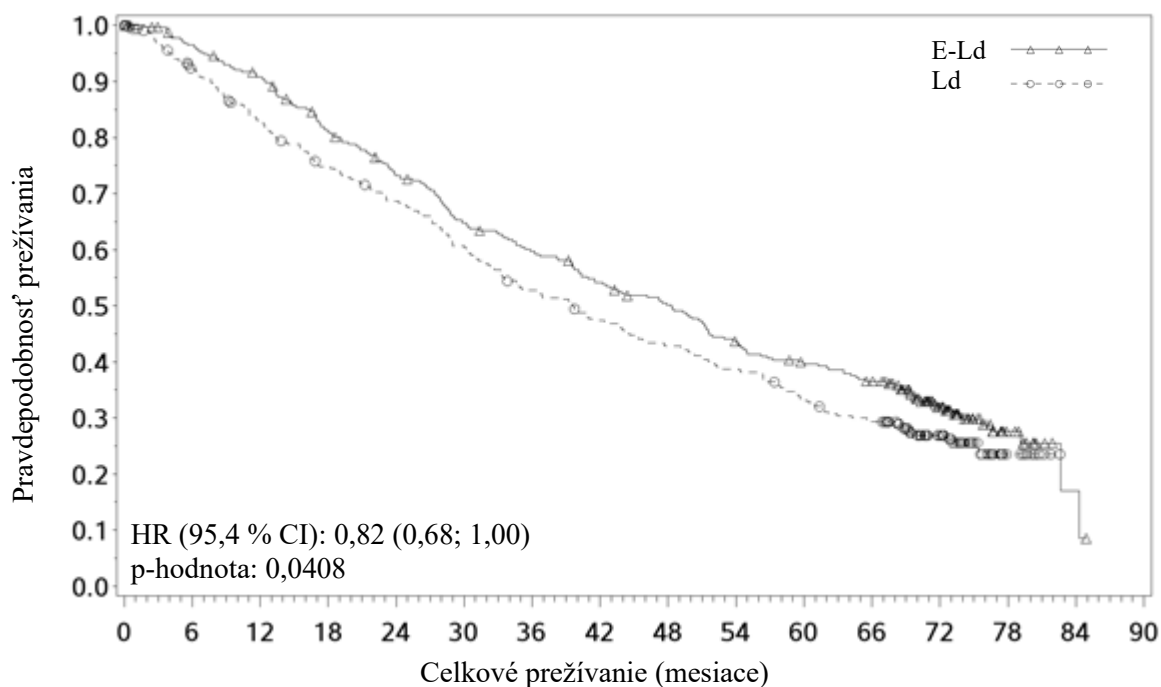
Popis podskupiny	E-Ld N = 321	Ld N = 325	Pomer rizika [95 % CI]
	Medián PFS (mesiace) [95 % CI]	Medián PFS (mesiace) [95 % CI]	
Vek			
< 65 rokov	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 rokov	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Rizikové faktory			
Vysoké riziko	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Štandardné riziko	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]

Popis podskupiny	E-Ld N = 321	Ld N = 325	Pomer rizika [95 % CI]
	Medián PFS (mesiace) [95 % CI]	Medián PFS (mesiace) [95 % CI]	
Cytogenetická kategória			
Prítomnosť del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Absencia del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Prítomnosť t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Absencia t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Štádium 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]
Predchádzajúce terapie			
Predchádzajúce línie terapie = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Predchádzajúce línie terapie = 2 alebo 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Predchádzajúca expozícia talidomidu	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Bez predchádzajúcej imunomodulácie expozície	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Predchádzajúca expozícia bortezomibu	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Bez predchádzajúcej expozície bortezomibu	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Odpoveď na liečbu			
Relabujúci	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refraktérny	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Funkcia obličiek			
Východisková hodnota CrCl < 60 ml/min.	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Východisková hodnota CrCl ≥ 60 ml/min.	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

1 ročný pomer celkového prežívania pre Empliciti v kombinácii s liečbou lenalidomidom a dexametazónom bol 91 %, 2 ročný bol 73 % a 3 ročný 60 %, 4 ročný 50 % a 5 ročný bol 40 %, v porovnaní s liečbou s lenalidomidom a dexametazónom bol pomer celkového prežívania 83 %, 69 %, a 53 %, 43 % a 33 % v uvedenom poradí (pozri obrázok 2).

Vopred plánovaná analýza pre finálne OS sa vykonala po 212 úmrtiach v skupine s E-Ld a po 225 úmrtiach v skupine s Ld. Minimálne následné sledovanie bolo 70,6 mesiacov. Štatistický významná prevaha v OS bola pozorovaná u pacientov v skupine s E-Ld v porovnaní s pacientmi v skupine s Ld. Medián OS v skupine s E-Ld bol 48,30 mesiacov v porovnaní s 39,62 mesiacmi v skupine s Ld. Pacienti v skupine s E-Ld mali 18 % pokles rizika úmrtia v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine s Ld (HR = 0,82; 95,4 % CI: 0,68; 1,00; p-hodnota = 0,0408). Pozri tabuľka 8 a obrázok 2

Obrázok 2: CA204004 Celkové prežívania



Počet jedincov s rizikom

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

Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (CA204125)

Štúdia CA204125 je randomizovaná, otvorená štúdia vykonaná na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti Empliciti v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (E-Pd) u pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali minimálne dve predchádzajúce terapie zahŕňajúce lenalidomid a inhibitor proteazómu (PI) a po ich poslednej liečbe alebo v priebehu 60 dní ich poslednej liečby mali progresiu ochorenia. Pacienti boli refraktérni, ak po liečbe lenalidomidom a PI alebo v priebehu 60 dní tejto liečby progredovali a po alebo v priebehu 60 dní ich poslednej liečby, alebo relabovali a boli refraktérni, ak dosiahli minimálne parciálnu odpoveď na predchádzajúcu liečbu lenalidomidom a PI no progredovali v priebehu 6 mesiacov a vyvinula sa u nich progresia ochorenia po ich poslednej liečbe alebo v priebehu 60 dní po ukončení ich poslednej liečby. Pacienti s 2. alebo vyšším stupňom periférnej neuropatie boli z klinických skúšaní s E-Pd vylúčení.

Celkovo bolo na užívanie liečby randomizovaných 117 pacientov v pomere 1:1: 60 na elotuzumab v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (E-Pd) a 57 na pomalidomid a dexametazón (Pd). Liečba sa podávala v 4-týždňových cykloch (28-dňových cykloch) do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Elotuzumab v dávke 10 mg/kg bw sa podával intravenózne každý týždeň počas prvých 2 cyklov a potom každé 4 týždne v dávke 20 mg/kg bw.

Dexametazón sa podával na 1., 8., 15. a 22. deň každého cyklu. V týždňoch s podávaním infúzie Empliciti sa dexametazón podával pred Empliciti vo forme rozdelenej dávky: jedinci ≤ 75 rokov dostali perorálnu dávku 28 mg a intravenóznú dávku 8 mg a u jedincov > 75 rokov sa podala perorálna dávka 8 mg a intravenózna dávka 8 mg. V týždňoch bez podávania infúzie Empliciti a v kontrolnej skupine sa dexametazón podával u jedincov ≤ 75 rokov v perorálnej dávke 40 mg a u jedincov > 75 rokov v perorálnej dávke 20 mg dexametazónu. Hodnotenie odpovede nádoru sa vykonalo každé 4 týždne.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi liečenými skupinami vyvážené. Medián veku bol 67 rokov (rozsah 36 až 81); 62 % pacientov bolo starších ako 65 rokov; 57 % pacientov bolo mužov; belosi tvorili 77 % skúmanej populácie, Ázijci 21 % a černosi 1 %. Podľa Medzinárodného prognostického systému (International Staging System, ISS) bolo I. štádium u 50 %, II. u 38 % a III. u 12 % pacientov. Chromozómové abnormality podľa stanovania pomocou fluorescenčnej in situ

hybridizácie kostnej drene (FISH) del(17p), t(4;14) a t(14;16) boli prítomné u 5 %, 11 % a 7 % pacientov, v uvedenom poradí. Jedenásť (9,4 %) pacientov malo vysokorizikový myelóm. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3. Osemdesiatšedem percent (87 %) pacientov bolo refraktérnych na lenalidomid, 80 % bolo refraktérnych na PI a 70 % bolo refraktérnych na oba lenalidomid aj PI. Predchádzajúce liečby zahŕňali: transplantáciu kmeňových buniek (55 %), bortezomib (100 %), lenalidomid (99 %), cyklofosfamid (66 %), melfalan (63 %), karfilzomib (21 %), ixazomib (6 %) a daratumumab (3 %).

Medián počtu liečebných cyklov bol 9 pre skupinu s E-Pd a 5 pre skupinu s Pd. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS hodnotené skúšajúcim pomocou modifikovaných kritérií Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (International Myeloma Working Group, IMWG). Medián PFS pre ITT bol 10,25 mesiacov (95 % CI: 5,59; neodhadnuteľné (*non-estimable*, *NE*) v skupine s E-Pd a 4,67 mesiacov (95 % CI: 2,83; 7,16) v skupine s Pd. PFS a ORR sa tiež hodnotili pomocou IRC.

Výsledky PFS podľa skúšajúceho a IRC sú zhrnuté v tabuľke 10 (minimálne následné sledovanie 9,1 mesiacov). Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa skúšajúceho je uvedená na obrázku 3.

Tabuľka 10: CA204125 Prežívanie bez progresie a celková odpoveď

	Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotené IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Pomer rizika [95 % CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Stratifikovaný log-rank test p-hodnota ^a	0,0078		0,0043	
Medián PFS v mesiacoch [95 % CI]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Odpoveď				
Celková odpoveď (ORR) ^b n (%) [95 % CI]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-hodnota ^c	0,0029		0,0002	
Kompletná odpoveď (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Veľmi dobrá parciálna odpoveď (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Parciálna odpoveď (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Kombinované odpovede (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-hodnota na základe log-rank testu stratifikovaného podľa štádia ochorenia pri vstupe do štúdie (Medzinárodný prognostický systém I.-II. verzus III.) a počtu predchádzajúcich línií liečby (2-3 verzus ≥ 4) pri randomizácii.

^b modifikované kritériá Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (IMWG).

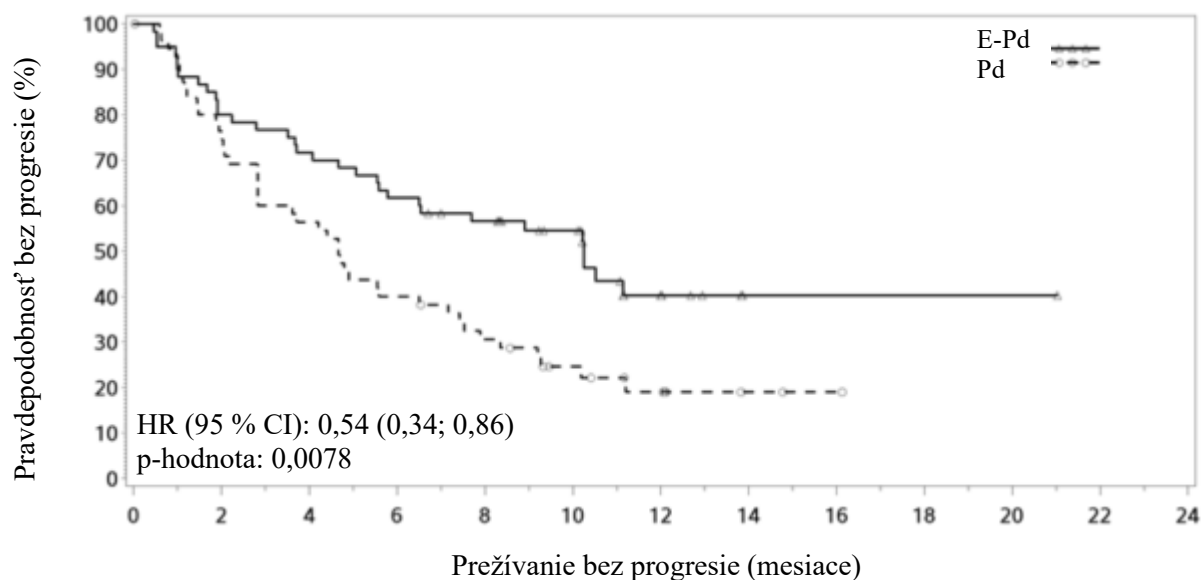
^c p-hodnota na základe Cochranovho Mantelovho Haenszelovho chi kvadrátového testu stratifikovaného pomocou štádia ochorenia pri vstupe do štúdie (Medzinárodný prognostický systém I.-II. verzus III.) a počtu predchádzajúcich línií liečby (2-3 verzus ≥ 4) pri randomizácii.

^d Kompletná odpoveď (CR) + stringentná kompletná odpoveď (sCR).

^e Miery kompletných odpovedí v skupine s E-Pd môžu byť podhodnotené v dôsledku interferencie elotuzumabu monoklonálnej protilátky s imunofixačnou analýzou a elektroforézou bielkovín v sére.

^f IRC hodnotenie sa vykonalo post-hoc. NE: neodhadnuteľné

Obrázok 3: CA204125 Prežívanie bez progresie podľa skúšajúceho



Počet jedincov s rizikom

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

PFS ITT hodnotenie podľa skúšajúceho sa hodnotilo v niekoľkých podskupinách zahŕňajúcich vek (< 65 verus \geq 65), rasu, štádium ISS, predchádzajúce terapie, transplantáciu, rizikovú kategóriu, stav ECOG, klírens kreatinínu a cytogenetické abnormality. Bez ohľadu na hodnotenú podskupinu bolo PFS vo všeobecnosti zhodné s tým, ktoré sa pozorovalo v populácii ITT pre liečené skupiny. Výsledky sa však majú zohľadniť s opatrnosťou, pretože hodnotenie zhodnosti účinku v rozdielnych podskupinách bolo limitované veľmi obmedzeným počtom pacientov zaradených v rôznych podskupinách.

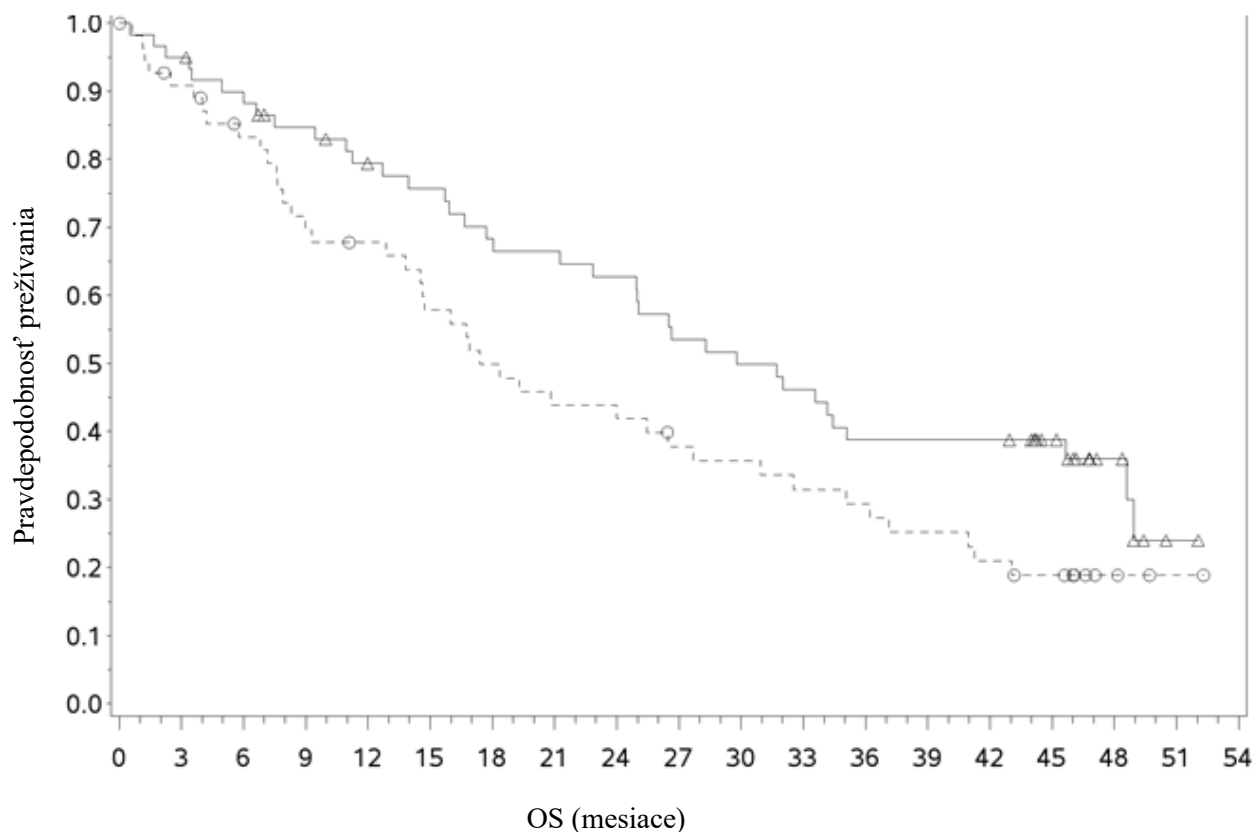
Celkové prežívanie (overall survival, OS) bolo kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom štúdie. Vopred naplánovaná finálna analýza OS sa vykonala po tom, ako došlo k minimálne 78 úmrtiam. Minimálne následné sledovanie bolo 45,0 mesiacov. Výsledky OS pri finálnej analýze dosiahli štatistickú významnosť. Štatisticky dlhšie OS sa pozorovalo u pacientov v skupine s E-Pd v porovnaní s pacientmi v skupine s Pd (HR = 0,59; 95 % CI: 0,37; 0,93; p-hodnota 0,0217), čo predstavuje zníženie rizika úmrtia o 41 %. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11 a na obrázku 4.

Tabuľka 11: CA204125 Výsledky celkového prežívania

	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Celkové prežívanie (OS)**		
Pomer rizika [95 % CI]		0,59 [0,37; 0,93]
Stratifikovaný log-rank test p-hodnota*		0,0217***
Medián OS v mesiacoch [95 % CI]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

- * p-hodnota na základe log-rank testu stratifikovaného podľa štádia ochorenia pri vstupe do štúdie (Medzinárodný prognostický systém I. – II. verus III.) a počtu predchádzajúcich línií liečby (2 – 3 verus \geq 4) pri randomizácii.
- ** Vopred špecifikovaná finálna analýza pre OS sa vykonala na základe minimálne 78 úmrtí (minimálny čas následného sledovania 45,0 mesiacov).
- *** Finálna analýza OS prekročila vopred stanovenú hranicu alfa pre štatistickú významnosť ($p \leq 0,20$), ako aj prísnu hladinu 0,05.

Obrázok 4: CA204125 Celkové prežívania



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

—△— E-Pd (udalosti: 37/60), medián a 95 % CI: 29,80 (22,87; 45,67)
 ---○--- Pd (udalosti: 41/57), medián a 95 % CI: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd verus Pd – pomer rizika a 95 % CI: 0,59 (0,37; 0,93)
 80 % CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-hodnota: 0,0217.

Upravená hladina alfa = 0,2.

Symbols predstavujú cenzurované pozorovania.

Stratifikované podľa štádia ochorenia pri vstupe do štúdie (Medzinárodný prognostický systém I. – II. verus III.) a počtu predchádzajúcich línií liečby (2 – 3 verus ≥ 4) pri randomizácii.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu viacpočetného myelómu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) elotuzumabu sa skúmala u pacientov s mnohopočetným myelómom. Elotuzumab vykazuje nelineárnu PK so znižujúcim sa klírensom pri zvyšovaní dávky od 0,5-20 mg/kg bw.

Absorpcia

Elotuzumab sa podáva intravenóznou cestou, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Geometrický priemer distribučného objemu elotuzumabu pri odporúčanej dávkovacej schéme v kombinácii s lenalidomidom/dexametazónom alebo pomalidomidom/dexametazónom v rovnovážnom stave je 5,7 l (CV: 23 %) a 5,6 l (variačný koeficient (*coefficient of variation*, CV): 21 %), v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Metabolická dráha elotuzumabu nebola opísaná. Predpokladá sa, že elotuzumab ako IgG monoklonálna protilátka sa bude degradovať na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh.

Eliminácia

V rovnovážnom stave je geometrický priemer celkového klírensu elotuzumabu pri dávke 10 mg/kg bw (v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom) 0,194 l/deň (CV: 62,9 %). Po ukončení podávania elotuzumabu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom, sa budú koncentrácie elotuzumabu znižovať približne o 3 % (približne 97 % vylúčenie lieku podľa odhadu okolo 5 polčasov) v populácii s predpokladaným rovnovážnym stavom maximálnej koncentrácie v sére po 3 mesiacoch.

Špeciálne populácie

Na základe analýzy populačnej PK s použitím údajov od 440 pacientov sa klírens elotuzumabu zvyšoval s nárastom telesnej hmotnosti, čo podporuje dávkovanie založené na telesnej hmotnosti. Analýza populačnej PK naznačila, že nasledovné faktory nemali žiadny klinický významný účinok na klírens elotuzumabu: vek, pohlavie, rasa, východisková laktátdehydrogenáza (*LDH*), albumín, porucha funkcie obličiek, mierna porucha funkcie pečene a súbežné podávanie s lenalidomidom/dexametazónom alebo pomalidomidom/dexametazónom. Cieľový sprostredkovaný klírens elotuzumabu sa zvýšil pri vyšších koncentráciách sérového M-proteínu.

Porucha funkcie obličiek

V otvorenej štúdií (CA204007) sa hodnotila farmakokinetika elotuzumabu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek (klasifikované použitím CrCl hodnôt). Účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku elotuzumabu sa hodnotil u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl > 90 ml/min.; N = 8), ťažkou poruchou funkcie obličiek nevyžadujúcou si dialýzu (CrCl < 30 ml/min.; N = 9) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu, ktoré si vyžaduje dialýzu (CrCl < 30 ml/min.; N = 9). Žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike elotuzumabu sa nezistili medzi pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (s dialýzou alebo bez nej) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Empliciti je IgG1 monoklonálna protilátka, ktorá sa bude rozkladať hlavne katabolicky. Preto nie je pravdepodobné, že porucha funkcie pečene zmení jej klírens. Účinok poruchy funkcie pečene na klírens Empliciti sa hodnotil pomocou analýzy populačnej PK u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (TB ≤ ULN a AST > ULN alebo TB < 1 až 1,5 × ULN a akákoľvek AST; N = 33). Žiadne klinicky významné rozdiely v klírense Empliciti sa nezistili medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene a pacientmi s normálnou funkciou pečene. Elotuzumab sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou (TB > 1,5 až 3 × ULN a akákoľvek AST) alebo s ťažkou (TB > 3 × ULN a akákoľvek AST) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Elotuzumab je iba známa ľudská bielkovina SLAMF7. Vzhľadom na to, že elotuzumab nie je známy v nehumánných formách bielkoviny SLAMF7, *in vivo* údaje bezpečnosti zo štúdií na zvieratách sú bezvýznamné. Z tohto istého dôvodu nie sú dostupné žiadne údaje karcinogenity elotuzumabu na zvieratách ani sa nevykonali štúdie fertility a embryofetálnej toxicity. Predklinické informácie o bezpečnosti pozostávajú najmä z obmedzených *in vitro* štúdií s ľudskými bunkami/tkanivami, pri ktorých neboli identifikované žiadne nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
citrát sodný
monohydrát kyseliny citrónovej
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

4 roky.

Po rekonštitúcii a zriedení

Rekonštituovaný roztok sa má okamžite preniesť z injekčnej liekovky do infúzneho vaku.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného a zriedeného roztoku sa potvrdila počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak bol chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a nesmie byť normálne dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C chránený pred svetlom. Rekonštituovaný alebo zriedený roztok neuchovávajú v mrazničke. Infúzny roztok sa môže uchovávať maximálne 8 hodín z celkových 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C a pri dennom svetle. Obdobie týchto 8 hodín má zahŕňať obdobie podávania lieku.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii alebo zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka zo skla typu I, uzatvorená sivou butylovou zátkou a utesnená hliníkovou obrubou s odklopiteľným polypropylénovým viečkom, s obsahom buď 300 mg alebo 400 mg elotuzumabu. Vyklápacie utesnené viečko je vo farbe slonovinovej kosti pre 300 mg balenie a v modrej farby pre 400 mg balenie.

Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Výpočet dávky

Vypočítajte dávku (mg) a stanovte počet injekčných liekoviek potrebných pre dávku (10 mg/kg alebo 20 mg/kg) na základe telesnej hmotnosti. Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Empliciti.

- Celková dávka elotuzumabu v mg sa rovná telesnej hmotnosti pacienta v kg vynásobená dávkou elotuzumabu (10 alebo 20 mg/kg, pozri časť 4.2).

Rekonštitúcia injekčných liekoviek

Za aseptických podmienok rekonštituuje každú injekčnú liekovku Empliciti s injekčnou striekačkou primeranej veľkosti a s ihlou 18 gauge alebo menšou podľa údajov uvedených v tabuľke 12. Počas podávania vody na injekciu môžete pociťovať slabý spätný tlak, čo sa považuje za normálne.

Tabuľka 12: Pokyny na rekonštitúciu

Sila	Množstvo vody na injekcie potrebné na rekonštitúciu	Finálny objem rekonštituovaného Empliciti v injekčnej liekovke (vrátane objemu rozpusteného pevného koláča)	Koncentrácia po rekonštitúcii
300 mg injekčná liekovka	13,0 ml	13,6 ml	25 g/ml
400 mg injekčná liekovka	17,0 ml	17,6 ml	25 g/ml

Injekčnú liekovku držte vo vertikálnej polohe a roztok zvríte krúžením injekčnej liekovky, aby sa koláč lyofilizátu rozpustil. Potom injekčnú liekovku niekoľkokrát prevráťte, aby sa rozpustil všetok prášok, ktorý môže byť prítomný v hornej časti injekčnej liekovky alebo na zátke. Vyhnite sa silnému trepaniu, NEPRETREPÁVAJTE. Lyofilizovaný prášok sa má rozpustiť za kratší čas ako 10 minút.

Po úplnom rozpustení zvyšnej sušiny nechajte rekonštituovaný roztok postáť 5 až 10 minút. Rekonštituovaný roztok je bezfarebný až svetložltý a číry až silne opalescenný. Empliciti sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby. Ak zistíte prítomnosť akýchkoľvek cudzorodých častíc alebo zmenu farby, roztok zlikvidujte.

Príprava infúzneho roztoku

Rekonštituovaný roztok sa má zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy na získanie finálnej koncentrácie infúzneho roztoku medzi 1 mg/ml a 6 mg/ml. Objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy sa má upraviť tak, aby nepresahoval 5 ml/kg telesnej hmotnosti pri ktorejkoľvek podávanej dávke Empliciti.

Vypočítajte objem (ml) riedidla (buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy) potrebný na prípravu infúzneho roztoku pre pacienta.

Odoberte požadovaný objem vypočítanej dávky z každej injekčnej liekovky až do maximálne 16 ml zo 400 mg injekčnej liekovky a 12 ml z 300 mg injekčnej liekovky. Každá injekčná liekovka obsahuje trochu prekročený objem, aby sa zabezpečil dostatočný extrahovateľný objem.

Preňte odobraté objemy zo všetkých injekčných liekoviek potrebné podľa vypočítanej dávky pre tohto pacienta do jedného jednorazového infúzneho vaku vyrobeného z polyvinylchloridu alebo polyolefinu obsahujúceho vypočítaný objem riedidla. Infúziu jemne premiešajte manuálne krúžením. Netraste.

Empliciti je len na jednorazové použitie. Zlikvidujte všetok nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Podávanie

Celá infúzia Empliciti sa má podať pomocou infúznej súpravy a cez sterilný nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 – 1,2 µm) použitím automatizovanej infúznej pumpy.

Infúzia Empliciti je kompatibilná s:

- PVC a polyolefínovými obalmi
- PVC infúznymi súpravami
- in-line filtrami s polyétersulfónovými a nylonovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Podávanie Empliciti sa má začať s rýchlosťou infúzie 0,5 ml/min pri dávke 10 mg/kg bw a 3 ml/min pri dávke 20 mg/kg bw. Ak je infúzia dobre tolerovaná, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvýšiť podľa popisu v tabuľke 3 a 4 (pozri časť 4.2 Spôsob podávania). Maximálna rýchlosť infúzie nesmie presiahnuť 5 ml/min.

Infúzny roztok Empliciti sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nesmie byť normálne dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C chránený pred svetlom. Rekonštituovaný alebo zriedený roztok neuchovávajú v mrazničke. Infúzny roztok sa môže uchovávať maximálne 8 hodín z celkových 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C a pri dennom svetle. Obdobie týchto 8 hodín má zahŕňať obdobie podávania lieku.

Likvidácia

Neuchovávajú nepoužitú časť infúzneho roztoku na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1088/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. mája 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Empliciti 300 mg prášok na infúzny koncentrát
elotuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg elotuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentráту 25 mg elotuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80 (E433).
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1088/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Empliciti 300 mg prášok na infúzny koncentrát
elotuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg elotuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentrátu 25 mg elotuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80 (E433).
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

300 mg prášku na koncentrát

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
i.v. použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1088/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Empliciti 400 mg prášok na infúzny koncentrát
elotuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg elotuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentráту 25 mg elotuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80 (E433).
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1088/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Empliciti 400 mg prášok na infúzny koncentrát
elotuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg elotuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentrátu 25 mg elotuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80 (E433).
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

400 mg prášku na koncentrát

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
i.v. použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1088/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Empliciti 300 mg prášok na infúzny koncentrát Empliciti 400 mg prášok na infúzny koncentrát

elotuzumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Empliciti a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Empliciti
3. Ako používať Empliciti
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Empliciti
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Empliciti a na čo sa používa

Empliciti obsahuje liečivo elotuzumab, čo je monoklonálna protilátka, typ bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifickú cieľovú látku v tele. Elotuzumab sa viaže na cieľovú bielkovinu nazývanú SLAMF7. SLAMF7 bola objavená vo veľkom množstve na povrchu buniek mnohopočetného myelómu a na určitých bunkách imunitného systému (prirodzených smrtiacich bunkách). Ak sa elotuzumab naviaže na SLAMF7 na bunkách mnohopočetného myelómu alebo na prirodzených smrtiacich bunkách, stimuluje imunitný systém, aby napádal a usmrcoval bunky mnohopočetného myelómu.

Empliciti sa používa na liečbu, mnohopočetného myelómu (nádor kostnej drene) u dospelých. Empliciti vám podajú spolu s lenalidomidom a dexametazónom alebo spolu s pomalidomidom a dexametazónom. Mnohopočetný myelóm je nádor druhu bielych krviniek nazývaných plazmatické bunky. Tieto bunky sa delia bez kontroly a zhromažďujú sa v kostnej dreni. Toto vedie k poškodeniu kostí a obličiek.

Empliciti sa použije, ak váš nádor nereagoval na určité liečby alebo sa po nich vrátil.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Empliciti

Empliciti vám nepodajú

- ak ste alergický na elotuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“). Ak si nie ste istý, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Reakcie súvisiace s infúziou

Ak dostanete akékoľvek reakcie súvisiace s infúziou uvedené v úvode časti 4, okamžite to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestře. Tieto vedľajšie účinky sa väčšinou vyskytnú počas alebo po infúzii prvej dávky. Počas alebo po infúzii budete sledovaný z dôvodu prejavov takýchto účinkov.

V závislosti od závažnosti reakcií súvisiacich s infúziou môžete potrebovať dodatočnú liečbu na zabránenie vzniku komplikácií a na zmiernenie príznakov alebo sa môže podávanie infúzie Empliciti prerušiť. Ak príznaky odznejú alebo sa zlepšia, v podávaní infúzie sa môže pokračovať s nižšou rýchlosťou infúzie a ak sa príznaky opätovne nevyskytnú môže sa postupne zrýchľovať. Ak máte silnú reakciu súvisiacu s infúziou, lekár sa môže rozhodnúť nepokračovať v liečbe Empliciti.

Pred každým podaním infúzie Empliciti, vám podajú lieky na zmiernenie reakcie súvisiacej s infúziou (pozri časť 3 „Ako používať Empliciti, Lieky podávané pred každou infúziou“).

Pred začatím liečby Empliciti si musíte prečítať aj písomnú informáciu týkajúcu sa upozornení a opatrení všetkých liekov, ktoré budete užívať v kombinácii s Empliciti ohľadom informácií súvisiacich s týmito liekmi. Ak sa používa lenalidomid, osobitná pozornosť je potrebná pri tehotenských testoch a o požiadavkách na zabránenie otehotneniu (pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ v tejto časti).

Deti a dospelí

Empliciti sa neodporúča používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Empliciti

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Pre ženy používajúce Empliciti

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, Empliciti nemáte používať, pokiaľ vám to lekár špeciálne neodporučil. Účinky Empliciti u tehotných žien alebo jeho možné škodlivé účinky na dieťa nie sú známe.

- Ak existuje nejaká šanca, že môžete otehotnieť, musíte počas liečby Empliciti a počas 120 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Ak počas používania Empliciti otehotníte, povedzte to lekárovi.

Ak sa Empliciti podáva v kombinácii s lenalidomidom alebo pomalidomidom, musíte sa riadiť podľa programu prevencie otehotnenia pre lenalidomid alebo pomalidomid, v uvedenom poradí (pozri písomná informácia pre lenalidomid alebo pomalidomid). **Predpokladá sa, že lenalidomid alebo pomalidomid budú pre dieťa škodlivé.**

Nie je známe, či sa elotuzumab vylučuje do materského mlieka alebo či existuje nejaké riziko pre dojčené dieťa. Elotuzumab sa bude podávať v kombinácii s lenalidomidom alebo pomalidomidom a dojčenie sa má z dôvodu používania lenalidomidu alebo pomalidomidu ukončiť.

Pre mužov používajúcich Empliciti

Počas používania Empliciti a 180 dní po ukončení liečby máte používať kondóm, aby sa zaručilo, že vaša partnerka neotehotnie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Empliciti ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak však budete mať reakciu súvisiacu s infúziou (horúčka, triaška, vysoký tlak krvi, pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), nevedte vozidlá, bicykel ani neobsluhujte stroje, pokiaľ sa reakcia nezastaví.

Empliciti obsahuje sodík

Pred tým ako vám podajú Empliciti **povedzte lekárovi**, že máte diétu s nízkym obsahom sodíka (nízkym množstvom soli). Tento liek obsahuje 3,92 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 300 ml injekčnej liekovke alebo 5,23 mg sodíka v 400 mg injekčnej liekovke. To sa rovná 0,2 %

alebo 0,3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých, v uvedenom poradí.

3. Ako používať Empliciti

Aké množstvo Empliciti sa podáva

Množstvo Empliciti, ktoré vám budú podávať sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti.

Ako sa Empliciti podáva

Empliciti vám budú podávať pod dohľadom skúseného zdravotníckeho pracovníka. Budú vám ho podávať do žily (vnútrožilovo) po kvapkách (infúziou) v priebehu niekoľkých hodín.

Empliciti sa používa v liečebných cykloch, ktorých dĺžka je 28 dní (4 týždne) v kombinácii s inými liekmi používanými na liečbu mnohopočetného myelómu.

Ak sa podáva v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, Empliciti sa podáva nasledovne:

- V 1. a 2. cykle jedenkrát týždenne na 1., 8., 15. a 22. deň.
- V 3. cykle a následných cykloch jedenkrát každé 2 týždne na 1. a 15. deň.

Ak sa podáva v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom, Empliciti sa podáva nasledovne:

- V 1. a 2. cykle jedenkrát týždenne na 1., 8., 15. a 22. deň.
- V 3. cykle a následných cykloch jedenkrát každé 4 týždne na 1. deň.

Lekár bude pokračovať v liečbe Empliciti tak dlho, kým sa ochorenie bude zlepšovať alebo zostane stabilné a vedľajšie účinky budú tolerovateľné.

Lieky podávané pred každou infúziou

Na pomoc znížiť možný výskyt reakcií súvisiacich s infúziou musíte pred každým podaním infúzie Empliciti dostať nasledovné lieky:

- liek na zmiernenie alergickej reakcie (antihistaminikum)
- liek na zmiernenie zápalu (dexametazón)
- lieky na utíšenie bolesti a horúčky (paracetamol)

Ak vynecháte dávku Empliciti

Empliciti sa používa v kombinácii s inými liekmi na mnohopočetný myelóm. Ak sa podanie ktoréhokoľvek lieku pri liečbe oneskorí, preruší alebo sa podávanie ukončí, lekár rozhodne, či má vaša liečba pokračovať.

Ak vám podajú príliš veľa Empliciti

Keďže Empliciti vám bude podávať zdravotnícky pracovník, nie je pravdepodobné, že vám podajú príliš veľké množstvo. Pri nepravdepodobnom prípade predávkovania vás bude lekár sledovať z dôvodu vedľajších účinkov.

Ak prestanete používať Empliciti

Ukončenie vašej liečby Empliciti môže zastaviť pôsobenie lieku. Nezastavujte liečbu, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár ich s vami prekonzultuje a vysvetlí vám riziká a prínosy vašej liečby.

Nasledovné vedľajšie účinky sa hlásili v klinických skúšaníach s elotuzumabom:

Reakcie súvisiace s infúziou

Podávanie Empliciti sa spája s reakciami súvisiacimi s infúziou (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia”). **Ak sa počas podávania infúzie necítite dobre, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.** Nižšie je zoznam typických príznakov spojených s reakciami súvisiacimi s infúziou:

- Horúčka
- Triaška
- Vysoký krvný tlak

Môžu sa vyskytnúť aj iné príznaky. Na zvládnutie týchto príznakov môže lekár zvážiť spomalenie podávania infúzie Empliciti alebo jej prerušenie.

Možné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Horúčka
- Bolesť hrdla
- Zápal pľúc
- Úbytok telesnej hmotnosti
- Nízky počet bielych krviniek
- Kašeľ
- Prechladnutie
- Bolesť hlavy
- Hnačka
- Pociťovanie únavy alebo slabosti

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Bolesť na hrudi
- Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)
- Bolesťivá kožná vyrážka s pľuzgiermi (pásový opar, herpes zoster)
- Nočné potenie
- Zmeny nálady
- Znížená citlivosť, najmä na koži
- Alergické reakcie (precitlivenosť)
- Bolesť v ústach/v oblasti hrdla/bolesť hrdla

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Náhla život ohrozujúca alergická reakcia (anafylaktická reakcia)

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Nepokúšajte sa sami liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako používať Empliciti

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii sa má rekonštituovaný roztok okamžite preniesť z injekčnej liekovky do infúzneho vaku.

Po zriadení sa musí infúzia ukončiť v priebehu 24 hodín od prípravy. Liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, infúzny roztok sa môže uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C) počas až 24 hodín.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Empliciti obsahuje

- Liečivo je elotuzumab.
Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje buď 300 mg, alebo 400 mg elotuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentrátu 25 mg elotuzumabu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú sacharóza, citrát sodný (pozri časť 2 „Empliciti obsahuje sodík“), monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80 (E433).

Ako vyzerá Empliciti a obsah balenia

Empliciti prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát) je biely až sivobiely celistvý alebo fragmentovaný koláč dodávaný v sklenej injekčnej liekovke.

Empliciti je dostupné v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie Empliciti

Výpočet dávky

Vypočítajte dávku (mg) a stanovte počet injekčných liekoviek potrebných pre dávku (10 mg/kg alebo 20 mg/kg) na základe telesnej hmotnosti (*body weight, bw*). Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Empliciti.

- Celková dávka elotuzumabu v mg sa rovná telesnej hmotnosti pacienta v kg vynásobenej dávkou elotuzumabu (10 alebo 20 mg/kg).

Rekonštitúcia injekčných liekoviek

Za aseptických podmienok rekonštituuje každú injekčnú liekovku Empliciti s injekčnou striekačkou primeranej veľkosti a s injekčnou ihlou 18 gauge alebo menšou podľa údajov uvedených v tabuľke 1. Počas podávania vody na injekcie môžete pociťovať slabý spätný tlak, čo sa považuje za normálne.

Tabuľka 1: Pokyny na rekonštitúciu

Sila	Množstvo vody na injekcie potrebné na rekonštitúciu	Finálny objem rekonštituovaného Empliciti v injekčnej liekovke	Koncentrácia po rekonštitúcii
300 mg injekčná liekovka	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg injekčná liekovka	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Injekčnú liekovku držte vo vertikálnej polohe a roztok zvríte krúžením injekčnej liekovky, aby sa koláč lyofilizátu rozpustil. Potom injekčnú liekovku niekoľkokrát prevráťte, aby sa rozpustil všetok prášok, ktorý môže byť prítomný v hornej časti injekčnej liekovky alebo na zátke. Vyhnite sa silnému trepaniu, NEPRETREPÁVAJTE. Lyofilizovaný prášok sa má rozpustiť za kratší čas ako 10 minút.

Po úplnom rozpustení zvyšnej sušiny nechajte rekonštituovaný roztok postáť 5 až 10 minút. Rekonštituovaný roztok je bezfarebný až svetložltý a číry až silne opalescenný. Empliciti sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby. Ak zistíte prítomnosť akýchkoľvek cudzorodých častíc alebo zmenu farby, roztok zlikvidujte.

Príprava infúzneho roztoku

Rekonštituovaný roztok sa má zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom glukózy na získanie finálnej koncentrácie infúzneho roztoku medzi 1 mg/ml a 6 mg/ml. Objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy sa má upraviť tak, aby nepresahoval 5 ml/kg telesnej hmotnosti pri ktorejkoľvek podávanej dávke Empliciti.

Vypočítajte objem (ml) riedidla (buď injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčného roztoku glukózy) potrebný na prípravu infúzneho roztoku pre pacienta.

Odoberte požadovaný objem vypočítanej dávky z každej injekčnej liekovky až do maximálne 16 ml zo 400 mg injekčnej liekovky a 12 ml z 300 mg injekčnej liekovky. Každá injekčná liekovka obsahuje trochu prekročený objem, aby sa zabezpečil dostatočný extrahovateľný objem.

Preňte odobraté objemy zo všetkých injekčných liekoviek potrebné podľa vypočítanej dávky pre tohto pacienta do jedného jednorazového infúzneho vaku vyrobeného z polyvinylchloridu alebo polyolefínu obsahujúceho vypočítaný objem riedidla. Infúziu jemne premiešajte manuálne krúžením. Netraste.

Empliciti je len na jednorazové použitie. Zlikvidujte všetok nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Podávanie

Celá infúzia Empliciti sa má podať pomocou infúznej súpravy a cez sterilný nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 – 1,2 µm) použitím automatizovanej infúznej pumpy.

Infúzia Empliciti je kompatibilná s:

- PVC a polyolefínovými obalmi
- PVC infúznymi súpravami
- in-line filtrami s polyétersulfónovými a nylonovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 10 mg/kg bw

Podávanie Empliciti pri dávke 10 mg/kg bw sa má začať s rýchlosťou infúzie 0,5 ml/min. Ak je infúzia dobre tolerovaná, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvýšiť podľa popisu v tabuľke 2. Maximálna rýchlosť infúzie nesmie presiahnuť 5 ml/min.

Tabuľka 2: Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 10 mg/kg bw

1. cyklus, 1. dávka		1. cyklus, 2. dávka		1. cyklus, 3. a 4. dávka a všetky nasledujúce cykly
Časový interval	Rýchlosť	Časový interval	Rýchlosť	Rýchlosť
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.*	-	-	

* Pokračujte s touto rýchlosťou, kým sa infúzia neukončí.

Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 20 mg/kg bw

Podávanie Empliciti pri dávke 20 mg/kg bw sa má začať s rýchlosťou infúzie 0,3 ml/min. Ak je infúzia dobre tolerovaná, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvýšiť podľa opisu v tabuľke 3. Maximálna rýchlosť infúzie nesmie presiahnuť 5 ml/min.

U pacientov, ktorí mali zvýšenú rýchlosť infúzie na 5 ml/min. pri dávke 10 mg/kg bw sa musí pri prvej infúzii s dávkou 20 mg/kg bw znížiť rýchlosť infúzie na 3 ml/min.

Tabuľka 3: Rýchlosť infúzie Empliciti pri dávke 20 mg/kg bw

1. dávka		2. dávka a všetky nasledujúce dávky
Časový interval	Rýchlosť	Rýchlosť
0 – 30 min.	3 ml/min.	5 ml/min.*
≥ 30 min.	4 ml/min.*	

* Pokračujte s touto rýchlosťou, kým sa infúzia neukončí.

Infúzny roztok Empliciti sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávanía pred použitím zodpovedá používateľ a nesmie byť normálne dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C chránený pred svetlom. Rekonštituovaný alebo zriedený roztok neuchovávajte v mrazničke. Infúzny roztok sa môže uchovávať maximálne 8 hodín z celkových 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C a pri dennom svetle. Obdobie týchto 8 hodín má zahŕňať obdobie podávania lieku.

Likvidácia

Neuchovávajte nepoužitú časť infúzneho roztoku na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.