

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Et hætteglas med pulver indeholder 400 mg elotuzumab.

Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Pulveret er hvidt til råhvidt i en hel eller fragmenteret blok.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Empliciti er i kombination med lenalidomid og dexamethason indiceret til behandling af myelomatose hos voksne patienter, som har fået mindst en tidligere behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

Empliciti er i kombination med pomalidomid og dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med relaps og refraktær myelomatose, som tidligere har fået mindst to behandlinger herunder lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med elotuzumab skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i behandling af myelomatose.

Præmedicinering til profylakse af infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

Patienten skal have følgende præmedicinering 45-90 minutter før infusion af Empliciti (se pkt. 4.4):

- Dexamethason 8 mg intravenøst
- H1-blokker: diphenhydramin (25-50 mg oralt eller intravenøst) eller anden H1-blokker ækvivalent hermed.
- H2-blokker: ranitidin (50 mg intravenøst eller 150 mg oralt) eller anden H2-blokker ækvivalent hermed.
- Paracetamol (650-1 000 mg oralt).

Behandling af IRR'er

Hvis der under administration af Empliciti opstår en IRR \geq grad 2, skal infusionen afbrydes. Når reaktionen er aftaget til \leq grad 1, kan Empliciti-infusionen genoptages ved 0,5 ml/min og

infusionshastigheden gradvist øges med 0,5 ml/min hvert 30. minut afhængigt af, hvordan det tåles, op til hastigheden, hvor IRR'en opstod. Hvis IRR'en ikke opstår igen, kan optrapning af infusionshastigheden fortsætte (se tabel 3 og 4).

Hos patienter, som oplever en IRR, skal de vitale funktioner monitoreres hvert 30. minut i 2 timer efter afsluttet Empliciti-infusion. Hvis IRR'en opstår igen, skal infusionen afbrydes og må ikke genoptages samme dag (se pkt. 4.4). Meget alvorlige IRR'er (\geq grad 3) kan kræve permanent seponering af Empliciti og akut behandling.

Dosering ved administration sammen med lenalidomid og dexamethason

Varigheden for hver behandlingscyklus er 28 dage, se doseringsskemaet i tabel 1. Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosis Empliciti er 10 mg/kg legemsvægt administreret intravenøst hver uge på dag 1, 8, 15 og 22 i de første to behandlingscykluser og derefter hver anden uge på dag 1 og 15.

Den anbefalede dosis lenalidomid er 25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne cykluser af 28 dages varighed og mindst 2 timer efter Empliciti-infusionen, når det administreres samme dag.

Administration af dexamethason foregår på følgende måde:

- På dage, hvor Empliciti administreres, gives dexamethason 28 mg oralt en gang mellem 3 og 24 timer før Empliciti plus 8 mg intravenøst 45-90 minutter før Empliciti på dag 1, 8, 15 og 22 i gentagne cykluser af 28 dages varighed.
- På dage, hvor Empliciti ikke administreres, men hvor der er planlagt en dosis dexamethason (dag 8 og 22 i cyklus 3 og alle efterfølgende cykluser), gives 40 mg dexamethason oralt.

Tabel 1: Anbefalet doseringsskema for Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason

| Cyklus | 28-dages cykluser 1 & 2 | | | | 28-dages cykluser 3+ | | | |
|---|-------------------------|----|----|----|----------------------|----|----|----|
| Cyklusdag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Præmedicinering | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Empliciti (mg/kg legemsvægt) intravenøst | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | 10 | |
| Lenalidomid (25 mg) oralt | Dag 1-21 | | | | Dag 1-21 | | | |
| Dexamethason (mg) oralt | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 28 | 40 |
| Cyklusdag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |

For yderligere oplysninger om lenalidomid og dexamethason henvises til de respektive produktresuméer.

Dosering ved administration sammen med pomalidomid og dexamethason

Varigheden for hver behandlingscyklus er 28 dage, se doseringsskemaet i tabel 2. Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosis Empliciti er 10 mg/kg legemsvægt administreret intravenøst hver uge på dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingscyklus i de første to cykluser og derefter 20 mg/kg legemsvægt administreret på dag 1 i hver behandlingscyklus.

Den anbefalede dosis pomalidomid er 4 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne cykluser af 28 dages varighed og mindst 2 timer efter Empliciti-infusionen, når det administreres samme dag.

Administration af dexamethason til voksne ≤ 75 år og > 75 år

- På dage, hvor Empliciti administreres, til patienter ≤ 75 år gives dexamethason 28 mg oralt mellem 3 og 24 timer før Empliciti plus 8 mg intravenøst mellem 45 og 90 minutter før Empliciti og til patienter > 75 år gives dexamethason 8 mg oralt mellem 3 og 24 timer før Empliciti plus 8 mg intravenøst mellem 45 og 90 minutter før Empliciti.
- På dage, hvor Empliciti ikke administreres, men hvor der er planlagt en dosis dexamethason (dag 8, 15 og 22 i cyklus 3 og alle efterfølgende cyklusser), gives 40 mg oralt til patienter ≤ 75 år og 20 mg oralt til patienter > 75 år.

Tabel 2: Anbefalet doseringsskema for Empliciti i kombination med pomalidomid og dexamethason

| Cyklus | 28-dages cyklusser 1 og 2 | | | | 28-dages cyklusser 3+ | | | | |
|--|---------------------------|----|----|----|-----------------------|----|----|----|----|
| | Cyklusdag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Præmedicinering | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |
| Empliciti (mg/kg legemsvægt) intravenøst | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | | | | |
| Pomalidomid (4 mg) oralt | Dag 1-21 | | | | Dag 1-21 | | | | |
| Dexamethason (mg) intravenøst | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | | | | |
| Dexamethason (mg) oralt ≤ 75 år | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 40 | 40 | |
| Dexamethason (mg) oralt > 75 år | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 20 | 20 | 20 | |
| Cyklusdag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 | |

For yderligere oplysninger om pomalidomid og dexamethason henvises til de respektive produktresuméer.

Se Administration nedenfor for vejledning om infusionshastighed.

Udskydelse af dosis, afbrydelse eller seponering

Hvis dosis af et af lægemidlerne i regimet udskydes, eller behandlingen afbrydes eller seponeres, kan behandlingen med de andre lægemidler fortsætte som planlagt. Hvis oralt eller intravenøst administreret dexamethason udskydes, eller dexamethason seponeres, skal administration af Empliciti baseres på en klinisk vurdering (f.eks. risiko for overfølsomhed) (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af Empliciti er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2). Der foreligger kun meget begrænsede data om Empliciti virkning og sikkerhed hos patienter ≥ 85 år. Dosen af dexamethason i kombination med pomalidomid er justeret efter alder. Se Administration af dexamethason til voksne ≤ 75 år og > 75 år ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Empliciti er ikke nødvendig hos patienter med let (kreatinin-clearance (CrCl) = 60-89 ml/min), moderat (CrCl = 30-59 ml/min), svært (CrCl < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, der kræver dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Empliciti er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin (TB) \leq øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller TB $<$ 1-1,5 \times ULN og enhver ASAT). Empliciti er ikke undersøgt hos patienter med moderat (TB $>$ 1,5-3 \times ULN og enhver ASAT) eller svært (TB $>$ 3 \times ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Empliciti i den pædiatriske population til indikationen myelomatose.

Administration

Empliciti er kun til intravenøs anvendelse.

Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg legemsvægt

Administration af den rekonstituerede og fortyndede infusionsvæske skal initieres ved en infusionshastighed på 0,5 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 3. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

Tabel 3: Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg legemsvægt

| Cyklus 1, Dosis 1 | | Cyklus 1, Dosis 2 | | Cyklus 1, Dosis 3 og 4 og alle efterfølgende cyklusser |
|-------------------|------------|-------------------|-----------|---|
| Tidsinterval | Hastighed | Tidsinterval | Hastighed | Hastighed |
| 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* | - | - | |

* Denne hastighed fortsættes, indtil infusionen er afsluttet.

Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg legemsvægt

Administration af den rekonstituerede og fortyndede infusionsvæske skal initieres ved en infusionshastighed på 3 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 4. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min. Patienter, hvor dosis er øget til 5 ml/min ved 10 mg/kg legemsvægt skal hastigheden nedsættes til 3 ml/min ved første infusion ved 20 mg/kg legemsvægt.

Tabel 4: Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg legemsvægt

| Dosis 1 | | Dosis 2 og alle efterfølgende doser |
|--------------|-----------|-------------------------------------|
| Tidsinterval | Hastighed | Hastighed |
| 0-30 min | 3 ml/min | 5 ml/min* |
| ≥ 30 min | 4 ml/min* | |

* Der fortsættes med denne hastighed, indtil infusionen er afsluttet.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af Empliciti før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Produktresuméerne for lenalidomid, pomalidomid og dexamethason, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels navn og batchnummer tydeligt registreres.

IRR'er

Der er rapporteret om IRR'er hos patienter, der har fået elotuzumab (se pkt. 4.8).

Præmedicinering bestående af dexamethason, H1-blokker, H2-blokker og paracetamol skal administreres forud for infusion af Empliciti (se pkt. 4.2 Præmedicinering). IRR'er var meget hyppigere hos patienter, der ikke var præmedicerede.

Hvis nogen af symptomerne på en IRR når \geq grad 2, skal infusion af Empliciti afbrydes og passende medicinsk og understøttende behandling iværksættes. Vitale funktioner bør monitoreres hvert 30. minut i 2 timer efter afsluttet Empliciti-infusion. Når reaktionen er aftaget (symptomer \leq grad 1), kan Empliciti-infusionen genoptages med en initial infusionshastighed på 0,5 ml/min. Hvis symptomerne ikke opstår igen, kan infusionshastigheden gradvist øges hvert 30. minut til højst 5 ml/min (se pkt. 4.2 Administration).

Meget alvorlige IRR'er kan nødvendiggøre permanent seponering af Empliciti og akut behandling. Patienter med lette eller moderate IRR'er kan få Empliciti ved en reduceret infusionshastighed og under tæt monitoring (se pkt. 4.2 Administration).

Betingelser for anvendelse for lægemidler sammen med Empliciti

Empliciti anvendes i kombination med andre lægemidler; derfor gælder betingelserne for anvendelse for disse lægemidler også for kombinationsbehandlingen. Produktresuméerne for alle lægemidler, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes.

Infektioner

I kliniske forsøg med patienter med myelomatose var forekomsten af alle infektioner, inklusive pneumoni, højere hos patienter, der blev behandlet med Empliciti (se pkt. 4.8). Patienten skal monitoreres, og infektioner skal behandles med standardbehandling.

Andre primære maligniteter (second primary malignancies - SPMer)

I et klinisk forsøg, som sammenlignede behandling med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og behandling med lenalidomid og dexamethason (CA204004) hos patienter med myelomatose, forekom SPMer og især solide tumorer og ikke-melanom hudcancer hyppigere hos patienter i Empliciti-armen (se pkt. 4.8). SPM er kendt for at være associeret med lenalidomideksponering, hvilket også gjaldt for patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason versus lenalidomid og dexamethason. Forekomsten af hæmatologiske maligniteter var den samme i de to behandlingsarme. Patienter skal monitoreres for udvikling af SPM.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 3,92 mg natrium pr. hætteglas med 300 mg eller 5,23 mg natrium pr. hætteglas med 400 mg, svarende til henholdsvis 0,2 % eller 0,3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsstudier. Elotuzumab, som er et humaniseret monoklonalt antistof, forventes ikke at blive metaboliseret af CYP-enzymet eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer. Hæmning eller induktion af disse enzymer, udløst af samtidigt administrerede lægemidler, forventes ikke at påvirke Emplicitis farmakokinetik.

Empliciti kan detekteres i serumprotein elektroforese (SPEP)-analyser og serum immunfiseringsanalyser hos patienter med myelom og kan muligvis påvirke korrekt responsklassificering. Tilstedeværelse af elotuzumab i patientens serum kan forårsage en lille top i starten af gammaregionen på SPEP, som er IgG κ ved serum immunfiksering. Denne interferens kan påvirke bestemmelsen af komplet respons og muligt recidiv fra komplet respons hos patienter med IgG kappa myelomprotein.

Hvis der detekteres yderligere toppe ved serum immunfiksering, skal muligheden for biklonal gammopati udelukkes.

Produktresumeerne for lenalidomid, pomalidomid og dexamethason, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Empliciti bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med elotuzumab. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 120 dage efter behandlingen.

Mandlige patienter skal anvende effektiv prævention under og i 180 dage efter behandlingen, hvis deres partner er gravid eller er i den fertile alder og ikke anvender effektiv prævention.

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af elotuzumab til gravide kvinder. Elotuzumab gives i kombination med lenalidomid, som er kontraindiceret under graviditet. Der foreligger ingen data fra dyr vedrørende reproduktionstoksicitet, da der ikke findes fyldestgørende dyremodeller. Empliciti bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med elotuzumab.

Produktresumeerne for alle lægemidler, der anvendes i kombination med Empliciti, skal læses, før behandlingen påbegyndes. Når Empliciti anvendes sammen med lenalidomid eller pomalidomid, er der en risiko for fosterskader, inklusive livstruende medfødte misdannelser, forbundet med disse præparater. Derfor skal forholdsreglerne for svangerskabsforebyggelse, inklusive graviditetstest og prævention, følges. Lenalidomid og pomalidomid findes i blod og sæd hos patienter, der får lægemidlerne. Se produktresumeet for forholdsregler vedrørende prævention på grund af tilstedeværelse og overførsel i sæd og for yderligere oplysninger. Patienter, der får Empliciti i kombination med lenalidomid eller pomalidomid, skal henholdsvis følge lenalidomids eller pomalidomids program for svangerskabsforebyggelse.

Amning

Det forventes ikke, at Elotuzumab udskilles i human mælk. Elotuzumab gives sammen med lenalidomid eller pomalidomid, og som følge af anvendelsen af lenalidomid eller pomalidomid skal amningen ophøre.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af elotuzumabs virkning på fertilitet. Derfor er elotuzumabs indvirkning på hunlig og hanlig fertilitet ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På baggrund af de rapporterede bivirkninger forventes Empliciti ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der oplever IRR'er, bør frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Elotuzumabs sikkerhedsdata er blevet vurderet på baggrund af i alt 682 patienter med myelomatose, som blev behandlet med elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (451 patienter), bortezomib og dexamethason (103 patienter) eller pomalidomid og dexamethason (128 patienter). Sikkerhedsdataene blev puljet på tværs af 8 kliniske forsøg. Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Den alvorligste bivirkning, som kan forekomme under behandling med elotuzumab, er pneumoni.

De hyppigste bivirkninger (hos > 10 % af patienterne) ved elotuzumab-behandling var IRR'er, diarre, herpes zoster, nasofaryngitis, hoste, pneumoni, infektion i de øvre luftveje, lymfopeni og væggtab.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret hos 682 patienter med myelomatose, som blev behandlet med elotuzumab i 8 kliniske forsøg, er vist i tabel 5.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter med myelomatose, som blev behandlet med Empliciti

| Systemorganklasse | Bivirkninger | Samlet hyppighed | Grad 3/4 hyppighed |
|--|------------------------------|------------------|--------------------|
| <i>Infektioner og parasitære sygdomme</i> | Pneumoni ^a | Meget almindelig | Almindelig |
| | Herpes zoster ^b | Almindelig | Ikke almindelig |
| | Infektion i de øvre luftveje | Meget almindelig | Almindelig |
| | Nasofaryngitis | Meget almindelig | Ikke kendt |
| <i>Blod og lymfesystem</i> | Lymfopeni ^c | Meget almindelig | Almindelig |
| | Leukopeni | Almindelig | Almindelig |
| <i>Immunsystemet</i> | Anafylaktisk reaktion | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| | Overfølsomhed | Almindelig | Ikke almindelig |
| <i>Psykiske forstyrrelser</i> | Humørsvingninger | Almindelig | Ikke kendt |
| <i>Nervesystemet</i> | Hovedpine | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| | Hypæstesi | Almindelig | Ikke almindelig |
| <i>Vaskulære sygdomme</i> | Dyb venetrombose | Almindelig | Almindelig |
| <i>Luftveje, thorax og mediastinum</i> | Hoste ^d | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| | Orofaryngeale smerter | Almindelig | Ikke kendt |
| <i>Mave-tarm-kanalen</i> | Diarre | Meget almindelig | Almindelig |
| <i>Hud og subkutane væv</i> | Nattesved | Almindelig | Ikke kendt |
| <i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> | Brystsmerter | Almindelig | Almindelig |
| | Træthed | Meget almindelig | Almindelig |
| | Pyreksi | Meget almindelig | Almindelig |
| <i>Undersøgelser</i> | Vægttab | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| <i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i> | Infusionsrelateret reaktion | Almindelig | Ikke almindelig |

^a Termen pneumoni omfatter følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriel pneumoni, svampepneumoni, influenzapneumoni og pneumokokpneumoni.

^b Termen herpes zoster omfatter følgende termer: herpes zoster, oral herpes og herpes virusinfektion.

^c Termen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og nedsat lymfocytal.

^d Termen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

Hyppigheden af bivirkninger (alle grader og grad 3/4), justeret i forhold til eksponering, i CA204004, et klinisk forsøg med patienter med myelomatose, som sammenlignede Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) med lenalidomid og dexamethason (N = 317), er vist i tabel 6.

Tabel 6: CA204004 Hyppighed af bivirkninger, justeret i forhold til eksponering hos patienter behandlet med Empliciti versus patienter behandlet med lenalidomid og dexamethason [inkluderer flere forekomster hos alle behandlede patienter]

| Bivirkning | Empliciti + lenalidomid og dexamethason N = 318 | | | | Lenalidomid og dexamethason N = 317 | | | |
|----------------------------|--|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|--|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| | Alle grader | | Grad 3/4 | | Alle grader | | Grad 3/4 | |
| | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) |
| Diarre | 303 | 59,2 | 19 | 3,7 | 206 | 49,3 | 13 | 3,1 |
| Pyreksi | 220 | 43,0 | 8 | 1,6 | 116 | 27,7 | 10 | 2,4 |
| Træthed | 205 | 40,0 | 33 | 6,4 | 145 | 34,7 | 26 | 6,2 |
| Hoste ^a | 170 | 33,2 | 1 | 0,2 | 85 | 20,3 | - | - |
| Nasofaryngitis | 151 | 29,5 | - | - | 116 | 27,7 | - | - |
| Øvre luftvejsinfektion | 129 | 25,2 | 2 | 0,4 | 95 | 22,7 | 4 | 1,0 |
| Lymfopeni ^b | 90 | 17,6 | 65 | 12,7 | 57 | 13,6 | 31 | 7,4 |
| Hovedpine | 88 | 17,2 | 1 | 0,2 | 40 | 9,6 | 1 | 0,2 |
| Pneumoni ^c | 80 | 15,6 | 54 | 10,5 | 54 | 12,9 | 34 | 8,1 |
| Leukopeni | 70 | 13,7 | 19 | 3,7 | 65 | 15,5 | 21 | 5,0 |
| Herpes zoster ^d | 51 | 10,0 | 5 | 1,0 | 24 | 5,7 | 3 | 0,7 |
| Orofaryngeale smerter | 45 | 8,8 | - | - | 17 | 4,1 | - | - |
| Vægttab | 44 | 8,6 | 4 | 0,8 | 20 | 4,8 | - | - |
| Nattesved | 31 | 6,1 | - | - | 12 | 2,9 | - | - |
| Brystmerter | 29 | 5,7 | 2 | 0,4 | 12 | 2,9 | 1 | 0,2 |
| Dyb venetrombose | 26 | 5,1 | 18 | 3,5 | 12 | 2,9 | 7 | 1,7 |
| Hypæstesi | 25 | 4,9 | 1 | 0,2 | 12 | 2,9 | - | - |
| Humørsvingninger | 23 | 4,5 | - | - | 8 | 1,9 | - | - |
| Overfølsomhed | 10 | 2,0 | - | - | 4 | 1,0 | 1 | 0,2 |

^a Termen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

^b Termen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og nedsat lymfocytal.

^c Pneumoni er en sammensat term, der omfatter følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriel pneumoni, fungal pneumoni, influenzapneumoni og pneumokokpneumoni.

^d Herpes zoster er en sammensat term, der omfatter følgende termer: herpes zoster, oral herpes og herpes virusinfektion.

Hyppigheden af bivirkninger (alle grader og grad 3/4), justeret i forhold til eksponering, i CA204125, et klinisk forsøg med patienter med myelomatose, som sammenlignede behandling med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) med pomalidomid og dexamethason (N = 55), er vist i tabel 7.

Tabel 7: CA204125 Hyppighed af bivirkninger, justeret i forhold til eksponering, hos patienter behandlet med Empliciti versus patienter behandlet med pomalidomid og dexamethason [inkluderer flere forekomster hos alle behandlede patienter]

| Bivirkning | Empliciti + Pomalidomid og dexamethason N = 60 | | | | Pomalidomid og dexamethason N = 55 | | | |
|-----------------------------|--|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| | Alle grader | | Grad 3/4 | | Alle grader | | Grad 3/4 | |
| | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) | Antal hændelser | Forekomst (frekvens/100 patientår) |
| Hoste ^a | 12 | 25,2 | 1 | 2,1 | 9 | 26,2 | - | - |
| Nasofaryngitis | 12 | 25,2 | - | - | 10 | 29,1 | - | - |
| Øvre luftvejsinfektion | 9 | 18,9 | - | - | 10 | 29,1 | 1 | 2,9 |
| Leukopeni | 13 | 27,3 | 9 | 18,9 | 3 | 8,7 | 2 | 5,8 |
| Lymfopeni ^b | 10 | 21,0 | 6 | 12,6 | 1 | 2,9 | 1 | 2,9 |
| Pneumoni ^c | 6 | 12,6 | 4 | 8,4 | 9 | 26,2 | 8 | 23,3 |
| Herpes zoster ^d | 5 | 10,5 | - | - | 3 | 8,7 | - | - |
| Infusionsrelateret reaktion | 2 | 4,2 | 1 | 2,1 | 1 | 2,9 | - | - |
| Brystsmerter | 2 | 4,2 | - | - | 1 | 2,9 | - | - |
| Nattesved | 1 | 2,1 | - | - | - | 0,0 | - | - |
| Hypæstesi | 1 | 2,1 | - | - | 1 | 2,9 | - | - |
| Humørsvingninger | 1 | 2,1 | - | - | 1 | 2,9 | - | - |

^a Termen hoste omfatter følgende termer: hoste, produktiv hoste og øvre luftvej-hoste-syndrom.

^b Termen lymfopeni omfatter følgende termer: lymfopeni og nedsat lymfocytal.

^c Pneumoni er en sammensat term, der omfatter følgende termer: pneumoni, atypisk pneumoni, bronkopneumoni, lobær pneumoni, bakteriel pneumoni, fungal pneumoni, influenzapneumoni og pneumokokpneumoni.

^d Herpes zoster er en sammensat term, der omfatter følgende termer: herpes zoster, oral herpes, herpes virusinfektion, og oftalmisk herpes zoster.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

IRR'er

I de kliniske forsøg med patienter med myelomatose blev IRR'er rapporteret hos ca. 10 % af de præmedicinerede patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) og 3 % af de præmedicinerede patienter behandlet med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) (se pkt. 4.4). Forekomsten af lette til moderate IRR'er var > 50 % hos patienter, der ikke var præmedicinerede. Alle rapporterede IRR'er var ≤ grad 3. Grad 3 IRR'er forekom hos 1 % af patienterne. I forsøget CA204004 var de hyppigste symptomer på en IRR feber, kulderystelser og hypertension. Hos 5 % af patienterne var det nødvendigt at afbryde administrationen af Empliciti i en median periode på 25 minutter på grund af en IRR, og hos 1 % af patienterne var det nødvendigt at indstille administrationen på grund af IRR'er. Af de patienter, der oplevede en IRR, fik 70 % (23/33) reaktionen under den første dosis. I forsøget CA204125 forekom alle de rapporterede IRR'er under den første behandlingscyklus og var ≤ grad 2.

Infektioner

Infektioner, inklusive pneumoni, forekom hyppigere i Empliciti-armen end i kontrolarmen (se pkt. 4.4). I et klinisk forsøg med patienter med myelomatose (CA204004) blev infektioner rapporteret hos 81,4 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) og hos 74,4 % i armen med lenalidomid og dexamethason (N = 317). Grad 3-4 infektioner

blev observeret hos 28 % og 24,3 % af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og lenalidomid kombineret med dexamethason. Dødelige infektioner var ikke hyppige og blev rapporteret hos 2,5 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og hos 2,2 % i armen med lenalidomid og dexamethason. Pneumoni var hyppigere i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason end i armen med lenalidomid og dexamethason og blev rapporteret hos 15,1 % versus 11,7 %, pneumoni med dødelig udgang blev rapporteret hos henholdsvis 0,6 % versus 0 %.

I et klinisk forsøg med patienter med myelomatose (CA204125) blev infektioner rapporteret hos 65 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) og hos 65,5 % i armen med pomalidomid og dexamethason (N = 55). Grad 3-4 infektioner blev observeret hos 13,3 % og 21,8 % af patienterne, som blev behandlet med henholdsvis Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason og pomalidomid kombineret med dexamethason. Dødelige infektioner (dvs. Grad 5 infektioner) blev rapporteret hos 5 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason og hos 3,6 % i armen med pomalidomid og dexamethason.

SPM'er

Forekomsten af SPM'er var højere med Empliciti-behandlingen end med kontrolbehandlingen (se pkt. 4.4). I det kliniske forsøg med patienter med myelomatose (CA204004) blev invasive SPM'er observeret hos 6,9 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318) og hos 4,1 % i armen med lenalidomid og dexamethason (N = 317). SPM'er er kendt for at være associeret med lenalidomideksponering, hvilket også gjaldt for patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason versus lenalidomid og dexamethason. Hyppigheden af hæmatologiske maligniteter var ens i de to behandlingsarme (1,6 %). Solide tumorer blev rapporteret hos 2,5 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og hos 1,9 % i armen med lenalidomid og dexamethason. Ikke-melanom hudcancer blev rapporteret hos 3,1 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason og hos 1,6 % i armen med lenalidomid og dexamethason.

Der blev ikke rapporteret SPM hændelser hos patienter behandlet i armen Empliciti kombineret med pomalidomid og dexamethason (N = 60) og 1 (1,8 %) hos patienter behandlet i armen med pomalidomid og dexamethason (N = 55) i forsøget CA204125.

Dyb venetrombose

I et klinisk forsøg med patienter med myelomatose (CA204004) blev dyb venetrombose rapporteret hos 7,2 % af de patienter, der blev behandlet med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (N = 318), og hos 3,8 % af de patienter, der blev behandlet med lenalidomid og dexamethason (N = 317). Blandt de patienter, der blev behandlet med acetylsalicylsyre, blev dyb venetrombose rapporteret hos 4,1 % af patienterne i armen med Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason (E-Ld) og hos 1,4 % i armen med lenalidomid og dexamethason (Ld). Hyppigheden af dyb venetrombose i behandlingsarmene var den samme hos patienter, der fik lavmolekylært heparin som profylakse (2,2 % i begge behandlingsarme); for patienter, der fik vitamin K-antagonist, var hyppigheden 0 % i E-Ld-armen og 6,7 % i Ld-armen.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er immunogenicitet for Empliciti mulig. Af 390 patienter i fire kliniske forsøg, som blev behandlet med Empliciti og analyseret for forekomst af antistoffer mod lægemidlet, blev 72 patienter (18,5 %) testet positive for antistoffer mod lægemidlet dannet i forbindelse med behandlingen ved hjælp af en elektrokemiluminescensanalyse (ECL). Neutraliserende antistoffer blev detekteret hos 19 ud af 299 patienter i CA204004. Hos størstedelen af patienterne forekom immunogenicitet tidligt i behandlingen og var forbigående, idet den forsvandt efter 2-4 måneder. Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse og eksponering-respons-analyse var der ingen tydelig kausal evidens for ændret farmakokinetik, virkning eller toksicitetsprofil som følge af udvikling af antistoffer mod lægemidlet.

Af de 53 patienter i CA204125 som blev behandlet med Empliciti og analyseret for forekomst af antistoffer mod lægemidlet, blev 19 patienter (36 %) testet positive, hvoraf 1 patient blev testet

persisterende positiv, for antistoffer mod lægemidlet dannet i forbindelse med behandlingen ved hjælp af en elektrokemiluminescensanalyse (ECL). Ud af disse 19 patienter forekom antistoffer mod lægemidlet i løbet af de første 2 måneder efter opstart med behandling med Empliciti. Hos 18 (95 %) ud af 19 patienter forsvandt antistofferne mod lægemidlet efter 2 til 3 måneder. Neutraliserende antistoffer blev målt hos 2 ud af 53 patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

En patient fik en overdosis med 23,3 mg/kg legemsvægt elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason. Patienten havde ingen symptomer, behøvede ikke behandling af overdoseringen og kunne fortsætte behandlingen med elotuzumab.

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoflægemiddelkonjugater, andre monoklonale antistoffer og antistoflægemiddelkonjugater. ATC-kode: L01FX08.

Virkningsmekanisme

Elotuzumab er et immunstimulerende humaniseret IgG1-monoklonalt antistof specifikt rettet imod nummer 7 i familien af signalerende lymfocytaktiverende molekyler (SLAMF7)-proteinet. SLAMF7 er overudtrykt på myelomceller uafhængigt af cytogenetiske abnormiteter. SLAMF7 er også udtrykt på naturlige dræberceller (NK-celler), normale plasmaceller og andre immunceller, inklusive nogle undergrupper af T-celler, monocytter, B-celler, makrofager og pDC'er (plasmacytoide dendritceller), men er ikke set på normale solide væv eller hæmatopoietiske stamceller.

Elotuzumab aktiverer naturlige dræberceller direkte via både SLAMF7 og Fc-receptorer og øger derved anti-myelom-aktiviteten *in vitro*. Elotuzumab er også specifikt rettet mod SLAMF7 på myelomceller og gennem interaktioner med Fc-receptorer på specifikke immunceller, fremmer drab af myelomceller via NK-celle-medieret antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og makrofag-medieret antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP). I ikke-kliniske modeller har elotuzumab vist synergistisk aktivitet, når det kombineres med lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib.

Klinisk virkning og sikkerhed

Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason (CA204004)

CA204004 er et randomiseret, åbent studie, der blev udført for at undersøge Emplicitis virkning og sikkerhed i kombination med lenalidomid og dexamethason (E-Ld) hos patienter med myelomatose, som har fået en til tre tidligere behandlinger. Alle patienter havde dokumenteret progression efter deres seneste behandling. Patienter, som var refraktære over for lenalidomid, blev ekskluderet; 6 % af patienterne var tidligere blevet behandlet med lenalidomid. Patienter skulle komme sig i minimum 12 uger efter autolog stamcelletransplantation (SCT) og 16 uger efter allogen SCT. Patienter med kardiel amyloidose eller plasmacelleleukæmi blev udelukket fra dette studie.

Egnede patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason eller lenalidomid og dexamethason (Ld). Behandlingen blev

administreret i 4-ugers cyklusser indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Elotuzumab 10 mg/kg legemsvægt blev administreret intravenøst hver uge i de første 2 cyklusser og derefter hver anden uge. Forud for infusion af Empliciti blev dexamethason administreret som en delt dosis: en oral dosis på 28 mg og en intravenøs dosis på 8 mg. I kontrolgruppen og i uger uden Empliciti blev dexamethason administreret som en enkelt ugentlig oral dosis på 40 mg. Lenalidomid 25 mg blev indtaget oralt en gang dagligt i de første 3 uger af hver cyklus. Tumorrespons blev evalueret hver 4. uge.

I alt 646 patienter blev randomiseret til at få behandling: 321 til Empliciti i kombination med lenalidomid og dexamethason og 325 til lenalidomid og dexamethason.

Demografiske data og karakteristika ved baseline var velafbalanceret de to behandlingsarme imellem. Medianalderen var 66 år (interval 37 til 91); 57 % af patienterne var ældre end 65 år; 60 % af patienterne var mænd. Hvide patienter udgjorde 84 % af studiepopulationen, asiater udgjorde 10 %, og patienter af afrikansk afstamning udgjorde 4 %. ISS-stadiet (The International Staging System) var I hos 43 %, II hos 32 % og III hos 21 % af patienterne. Henholdsvis 32 % og 9 % af patienterne havde høj cytogenetisk risiko i form af del17p og t(4;14). Det mediane antal tidligere behandlinger var 2. 35 % af patienterne var refraktære (progression under eller inden for 60 dage efter sidste behandling), og 65 % oplevede recidiv (progression efter 60 dage efter sidste behandling). Tidligere behandlinger inkluderede stamcelletransplantation (55 %), bortezomib (70 %), melphalan (65 %), thalidomid (48 %) og lenalidomid (6 %).

De primære endepunkter i dette studie, progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på hazard ratio, og samlet responsrate (ORR), blev fastlagt på grundlag af en vurdering foretaget af en blindet uafhængig review-komité (Independent Review Committee – IRC). Effektræsultater er vist i tabel 8 og figur 1. Det mediane antal behandlingscyklusser var 19 i Empliciti armen og 14 i komparatorarmen.

Samlet overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt, hvor den planlagte endelige OS-analyse udføres efter mindst 427 dødsfald.

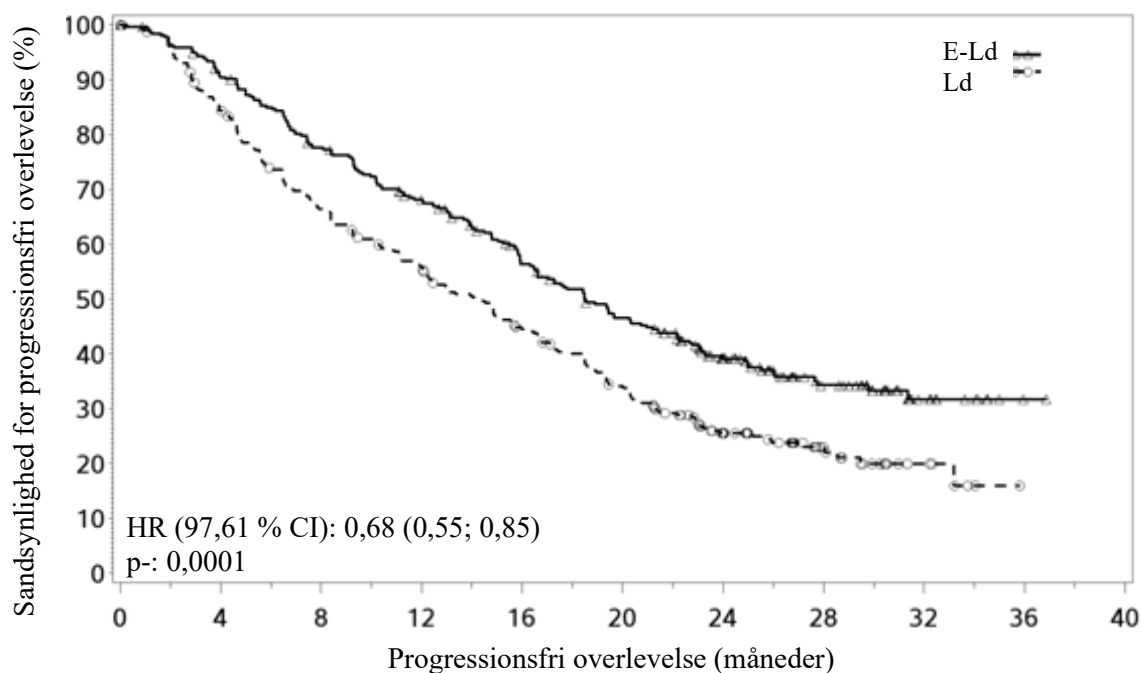
Tabel 8: CA204004 Effektræsultater

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

| | E-Ld N = 321 | Ld N = 325 |
|--|------------------------|----------------------|
| Samlet overlevelse (OS)^g | | |
| Hazard ratio [95,4 % CI] | | 0,82 [0,68; 1,00] |
| p-værdi for stratificeret log-rank test | | 0,0408 ^h |
| Median OS i måneder [95 % CI] | 48,30 [40,34; 51,94] | 39,62 [33,25; 45,27] |

- ^a p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter B2 mikroglobuliner (<3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), antal tidligere behandlinger (1 versus 2 eller 3) og tidligere immunmodulerende behandling (ingen versus tidligere udelukkende thalidomid versus anden behandling).
- ^b En præspecificeret analyse for PFS-rate ved år 3 blev udført baseret på en opfølgingsperiode på mindst 33 måneder.
- ^c European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) kriterier.
- ^d p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel chi i-anden-test- stratificeret efter B2-mikroglobuliner (<3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), antal tidligere behandlinger (1 versus 2 eller 3) og tidligere immunmodulerende behandling (ingen versus tidligere udelukkende thalidomid versus anden behandling).
- ^e Komplet respons (CR) + stringent komplet respons (sCR).
- ^f Rater for komplet respons i Empliciti-gruppen kan være undervurderet på grund af interferens mellem det monoclonale antistof elotzumab og immunfikseringsanalyse og serumprotein elektroforeseanalyse.
- ^g En præspecificeret endelig analyse for OS blev udført baseret på mindst 427 dødsfald med en opfølgingsperiode på mindst 70,6 måneder.
- ^h Den endelige OS-analyse opfyldte den protokolspecificerede grænse for statistisk signifikans (p ≤ 0,046).
- CI: konfidensinterval

Figur 1: CA204004 Progressionsfri overlevelse



Antal forsøgspersoner med risiko

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

Fremskridt i PFS var konsistent på tværs af forsøgspersonerne uanset alder (< 65 versus ≥ 65), risikostatus, med eller uden tilstedeværelse af del17p eller t(4;14) (høj cytogenetisk risiko), ISS-stadium, antal tidligere behandlinger, tidligere immunmodulerende eksponering, tidligere bortezomib-eksponering, recidiverende eller refraktær status og nyrefunktion. Dette er vist i tabel 9.

Tabel 9: CA204004 Effektræsultater for undergrupper

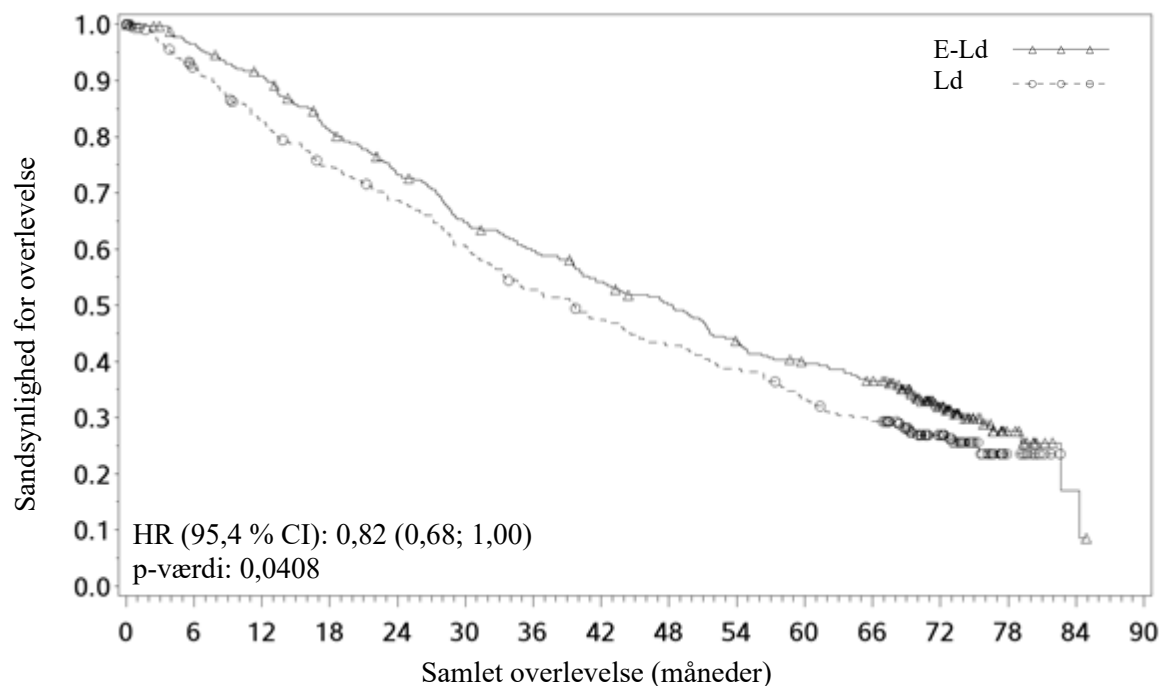
| Beskrivelse af undergrupper | E-Ld N = 321 | Ld N = 325 | HR [95 % CI] |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Median PFS (måneder) [95 % CI] | Median PFS (måneder) [95 % CI] | |
| Alder | | | |
| < 65 år | 19,4 [15,9; 23,1] | 15,7 [11,2; 18,5] | 0,74 [0,55; 1,00] |
| ≥ 65 år | 18,5 [15,7; 22,2] | 12,9 [10,9; 14,9] | 0,64 [0,50; 0,82] |
| Risikofaktorer | | | |
| Høj risiko | 14,8 [9,1; 19,6] | 7,2 [5,6; 11,2] | 0,63 [0,41; 0,95] |
| Standardrisiko | 19,4 [16,5; 22,7] | 16,4 [13,9; 18,5] | 0,75 [0,59; 0,94] |
| Cytogenetisk kategori | | | |
| Tilstedeværelse af del17p | 19,6 [15,8; NE (ikke estimerbar)] | 14,9 [10,6; 17,5] | 0,65 [0,45; 0,93] |
| Fravær af del17p | 18,5 [15,8; 22,1] | 13,9 [11,1; 16,4] | 0,68 [0,54; 0,86] |
| Tilstedeværelse af t(4;14) | 15,8 [8,4; 18,4] | 5,5 [3,1; 10,3] | 0,55 [0,32; 0,98] |
| Fravær af t(4;14) | 19,6 [17,0; 23,0] | 14,9 [12,4; 17,1] | 0,68 [0,55; 0,84] |
| ISS-stadium | | | |
| I | 22,2 [17,8; 31,3] | 16,4 [14,5; 18,6] | 0,61 [0,45; 0,83] |
| II | 15,9 [9,5; 23,1] | 12,9 [11,1; 18,5] | 0,83 [0,60; 1,16] |
| III | 14,0 [9,3; 17,3] | 7,4 [5,6; 11,7] | 0,70 [0,48; 1,04] |
| Tidligere behandlinger | | | |
| Antal tidligere behandlinger = 1 | 18,5 [15,8; 20,7] | 14,5 [10,9; 17,5] | 0,71 [0,54; 0,94] |
| Antal tidligere behandlinger = 2 eller 3 | 18,5 [15,9; 23,9] | 14,0 [11,1; 15,7] | 0,65 [0,50; 0,85] |
| Tidligere thalidomid-eksponering | 18,4 [14,1; 23,1] | 12,3 [9,3; 14,9] | 0,61 [0,46; 0,80] |
| Ingen tidligere immunmodulerende eksponering | 18,9 [15,8; 22,2] | 17,5 [13,0; 20,0] | 0,78 [0,59; 1,04] |
| Tidligere bortezomib-eksponering | 17,8 [15,8; 20,3] | 12,3 [10,2; 14,9] | 0,67 [0,53; 0,84] |
| Ingen tidligere bortezomib-eksponering | 21,4 [16,6; NE (ikke estimerbar)] | 17,5 [13,1; 21,3] | 0,70 [0,48; 1,00] |
| Behandlingsrespons | | | |
| Recidiv | 19,4 [16,6; 22,2] | 16,6 [13,0; 18,9] | 0,75 [0,59; 0,96] |
| Refraktær | 16,6 [14,5; 23,3] | 10,4 [6,6; 13,3] | 0,55 [0,40; 0,76] |
| Nyrefunktion | | | |
| Baseline CrCl < 60 ml/min | 18,5 [14,8; 23,3] | 11,7 [7,5; 17,4] | 0,56 [0,39; 0,80] |
| Baseline CrCl ≥ 60 ml/min | 18,5 [15,9; 22,2] | 14,9 [12,1; 16,7] | 0,72 [0,57; 0,90] |

Samlet overlevelse ved år 1, 2, 3, 4 og 5 for Empliciti kombineret med lenalidomid og dexamethason var henholdsvis 91 %, 73 %, 60 %, 50 % og 40 % sammenlignet med henholdsvis 83 %, 69 %, 53 %, 43 % og 33 % ved lenalidomid og dexamethason (se figur 2).

Den planlagte endelige OS-analyse blev udført efter 212 dødsfald i E-Ld-armen og 225 dødsfald i Ld-armen. Opfølgingsperioden var på mindst 70,6 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant fordel i OS hos patienter i E-Ld-armen sammenlignet med patienter i Ld-armen.

Median-OS i E-Ld-armen var 48,30 måneder sammenlignet med 39,62 måneder i Ld-armen. Patienterne i E-Ld-armen havde en reduktion på 18 % i risikoen for dødsfald sammenlignet med patienterne i Ld-armen (HR = 0,82; 95,4 % CI: 0,68, 1,00; p-værdi = 0,0408). Se tabel 8 og figur 2.

Figur 2: CA204004 Samlet overlevelse



Antal forsøgspersoner med risiko

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

Empliciti i kombination med pomalidomid og dexamethason (CA204125)

CA204125 er et randomiseret, åbent studie, der blev udført for at undersøge Emplicitis virkning og sikkerhed i kombination med pomalidomid og dexamethason (E-Pd) hos patienter med refraktær eller relaps og refraktær myelomatose, som har fået mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer (PI), og havde sygdomsprogression indenfor 60 dage før, eller på, den sidste behandlingsdag. Patienter var refraktære hvis de havde oplevet progression indenfor 60 dages behandling med lenalidomid og en PI og indenfor 60 dage før, eller på, den sidste behandlingsdag, eller recideret og refraktær hvis de som minimum havde opnået et partielt respons på tidligere behandling med lenalidomid og en PI men oplevede progression indenfor 6 måneder og havde udviklet sygdom indenfor 60 dage før, eller på, den sidste behandlingsdag. Patienter med grad 2 eller højere perifer neuropati blev ekskluderet fra de kliniske forsøg med E-Pd.

I alt 117 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage behandling: 60 til elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason (E-Pd) og 57 til pomalidomid og dexamethason (Pd). Behandlingen blev administreret i 4-ugers cyklusser (28-dages cyklus) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Elotuzumab 10 mg/kg legemsvægt blev administreret intravenøst hver uge i de første 2 cyklusser og derefter 20 mg/kg legemsvægt hver 4. uge.

Dexamethason blev administreret på dag 1, 8, 15 og 22 i hver cyklus. På de uger med Empliciti-infusion, blev dexamethason administreret før Empliciti som en delt dosis: forsøgspersoner ≤ 75 år en oral dosis på 28 mg og en intravenøs dosis på 8 mg, og for forsøgspersoner > 75 år en oral dosis på 8 mg og en intravenøs dosis på 8 mg. På uger uden en Empliciti-infusion og hos kontrolgruppen, blev dexamethason administreret til forsøgspersoner ≤ 75 år som en oral dosis på 40 mg og hos forsøgspersoner > 75 år som en oral dosis på 20 mg dexamethason. Tumorrespons blev evalueret hver 4. uge.

Demografiske data og karakteristika ved baseline var afbalanceret mellem de to behandlingsarme. Medianalderen var 67 år (interval 36 til 81); 62 % af patienterne var ældre end 65 år; 57 % af

patienterne var mænd. Hvide patienter udgjorde 77 % af studiepopulationen, asiater udgjorde 21 %, og patienter af afrikansk afstamning udgjorde 1 %. ISS-stadiet (The International Staging System) var I hos 50 %, II hos 38 % og III hos 12 % af patienterne. De kromosomale anormaliteter blev bestemt ved FISH af del(17p), t(4;14) og t(14;16) var tilstede hos henholdsvis 5 %, 11 % og 7 % af patienterne. Elleve (9,4 %) af patienterne havde høj-risiko myelom. Det mediane antal tidligere behandlinger var 3. Syvogfirs procent (87 %) af de patienter var refraktære over for lenalidomid, 80 % refraktære over for en PI og 70 % var refraktære over for både lenalidomid og en PI. Tidligere behandlinger inkluderede stamcelletransplantation (55 %), bortezomib (100 %), lenalidomid (99 %), cyclophosphamid (66 %), melphalan (63 %), carfilzomib (21 %), ixazomib (6 %), og daratumumab (3 %).

Det mediane antal behandlingscykluser var 9 i E-Pd-armen og 5 i Pd-armen.

Det primære endepunkt var investigatorvurderet PFS ved modificeret International Myeloma Working Group (IMWG)-kriterie. Median PFS pr. ITT var 10,25 måneder (95 % CI: 5,59; ikke estimerbar (NE)) i E-Pd-armen og 4,67 måneder (95 % CI: 2,83; 7,16) i Pd-armen. PFS og ORR blev også vurderet af IRC.

PFS-resultater ifølge investigator og IRC er opsummeret i tabel 10 (minimum opfølgingsperiode på 9,1 måneder). Kaplan-Meier-kurve for PFS ifølge investigator er vist i Figur 3.

Tabel 10: CA204125 Progressionsfri overlevelse og samlet respons

| | Investigatorvurderet | | IRC-vurderet ^f | |
|--|---|---------------------------|---|---------------------------|
| | E-Pd N = 60 | Pd N = 57 | E-Pd N = 60 | Pd N = 57 |
| PFS (ITT) | | | | |
| Hazard Ratio [95 % CI] | 0,54 [0,34; 0,86] | | 0,51 [0,32; 0,82] | |
| p-værdi for stratificeret log-rank test ^a | 0,0078 | | 0,0043 | |
| Median PFS i måneder [95 % CI] | 10,25 [5,59; NE (ikke estimerbar)] | 4,67 [2,83; 7,16] | 10,25 [6,54, NE (ikke estimerbar)] | 4,70 [2,83; 7,62] |
| Respons | | | | |
| Samlet respons (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-værdi ^c | 0,0029 | | 0,0002 | |
| Komplet respons (CR + sCR) ^d n (%) | 5 (8,3) ^e | 1 (1,8) | 0 (0,0) ^e | 0 (0,0) |
| Meget god delvis respons (VGPR) n (%) | 7 (11,7) | 4 (7,0) | 9 (15,0) | 5 (8,8) |
| Delvis respons (RR/PR) n (%) | 20 (33,3) | 10 (17,5) | 26 (43,3) | 9 (15,8) |
| Kombineret respons (CR+sCR+VGPR) n (%) | 12 (20,0) | 5 (8,8) | 9 (15,0) | 5 (8,8) |

^a p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter sygdomsstadie ved indtrædelse i studiet (International Staging System I-II versus III) og antal tidligere behandlingslinjer (2-3 versus ≥ 4) ved randomisering.

^b modificeret International Myeloma Working Group (IMWG)-kriterie.

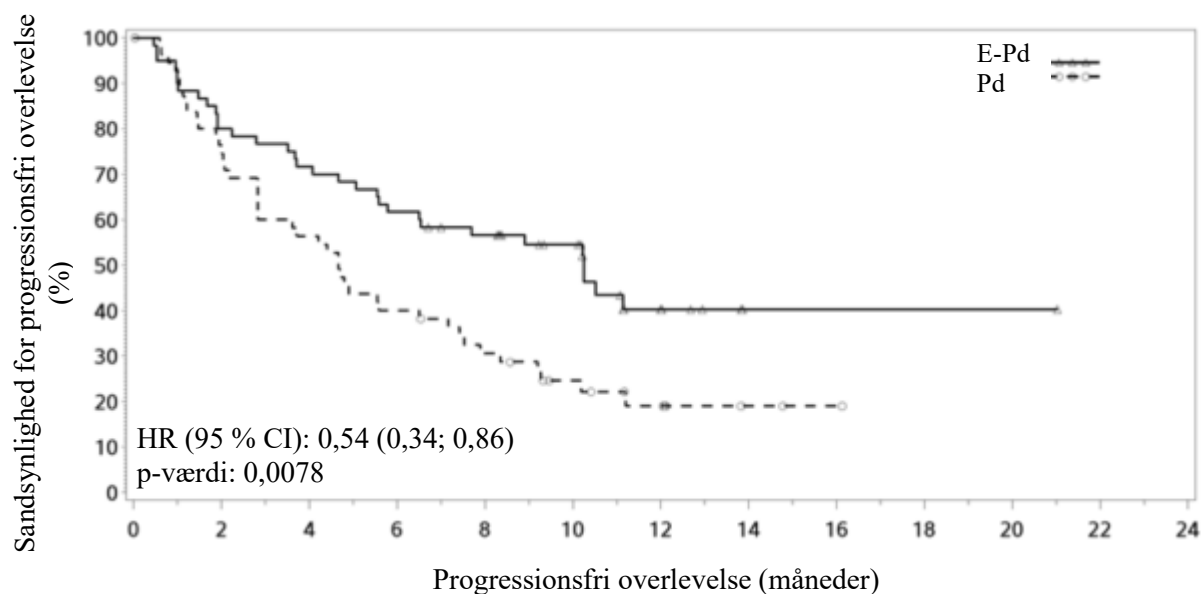
^c p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel chi-i-anden-test stratificeret efter sygdomsstadie ved indtrædelse i studiet (International Staging System I-II versus III) og antal tidligere behandlingslinjer (2-3 versus ≥ 4) ved randomisering.

^d Komplet respons (CR) + stringent komplet respons (sCR).

^e Rater for komplet respons i Empliciti-gruppen kan være undervurderet på grund af interferens mellem det monoklonale antistof elotzumab og immunfikseringsanalyse og serumprotein elektroforeseanalyse.

^f IRC-vurdering blev udført post-hoc. NE: ikke-estimerbar

Figur 3: CA204125 Progressionsfri overlevelse ifølge investigator



Antal forsøgspersoner med risiko

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

PFS ITT-vurdering ifølge investigator blev evalueret i adskillige undergrupper inklusive alder (< 65 versus \geq 65), race, ISS-stadie, tidligere behandlinger, transplantation, risikokategori, ECOG-status, kreatinin-clearance og cytogenetiske abnormiteter. Uanset den evaluerede undergruppe var PFS generelt i overensstemmelse med den observerede PFS hos ITT-populationen for behandlingsgrupperne. Resultaterne bør imidlertid fortolkes med forsigtighed, idet konsistens af effekt indenfor de forskellige undergrupper kunne ikke vurderes pga. det meget begrænsede antal patienter, der var inkluderet i de forskellige undergrupper.

Samlet overlevelse (OS) var det et centralt sekundært endepunkt i studiet. En forhåndsplanlagt endelig OS analyse blev udført efter forekomst af mindst 78 dødsfald. Opfølgingsperioden var på mindst 45,0 måneder. OS-resultaterne ved den endelige analyse nåede statistisk signifikans. Der blev observeret en signifikant længere OS hos patienter i E-Pd-armen sammenlignet med patienter i Pd-armen (HR = 0,59; 95 % CI: 0,37; 0,93; p-værdi 0,0217), hvilket repræsenterede en 41 % reduktion i risiko for dødsfald. Effektresultater er vist i tabel 11 og figur 4.

Tabel 11: CA204125 Resultater for samlet overlevelse

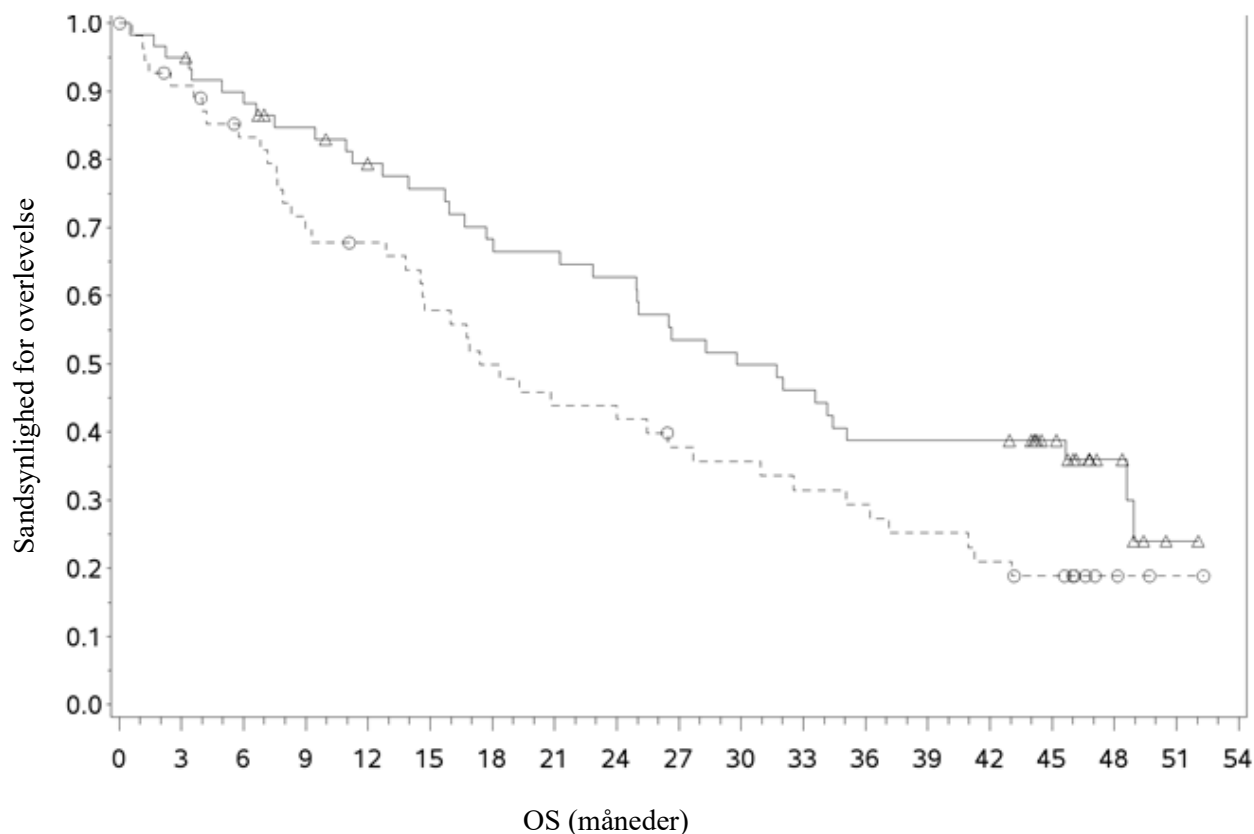
| | E-Pd N = 60 | Pd N = 57 |
|--|----------------------|----------------------|
| Samlet overlevelse (OS)** | | |
| Hazard Ratio [95 % CI] | 0,59 [0,37; 0,93] | |
| p-værdi for stratificeret log-rank test* | 0,0217*** | |
| Median OS i måneder [95 % CI] | 29,80 [22,87; 45,67] | 17,41 [13,83; 27,70] |

* p-værdi baseret på log-rank test stratificeret efter sygdomsstadie ved indtrædelse i studiet (International Staging System I-II versus III) og antal tidligere behandlingslinjer (2-3 versus \geq 4) ved randomisering.

** En præspecificeret endelig analyse for OS blev udført baseret på mindst 78 dødsfald (opfølgingsperiode mindst 45,0 måneder).

*** Den endelige analyse for OS krydsede den på forhånd fastlagte alfa-grænse for statistisk signifikans ($p \leq 0,20$) samt det stringente 0,05-niveau.

Figur 4: CA204125 Samlet overlevelse



| | Antal forsøgspersoner med risiko | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| E-Pd | 60 | 57 | 53 | 48 | 43 | 41 | 37 | 36 | 34 | 29 | 27 | 25 | 21 | 21 | 21 | 15 | 7 | 1 | 0 |
| Pd | 57 | 49 | 43 | 36 | 34 | 29 | 25 | 22 | 22 | 18 | 17 | 15 | 14 | 12 | 10 | 8 | 3 | 1 | 0 |

—△— E-Pd (hændelser: 37/60), median og 95 % CI: 29,80 (22,87; 45,67)

- - -○- - - Pd (hændelser: 41/57), median og 95 % CI: 17,41 (13,83; 27,70)

E-Pd versus Pd – hazard ratio og 95 % CI: 0,59 (0,37; 0,93)

80% CI: 0,59 (0,44; 0,79), p-værdi: 0,0217

Justeret alfa-niveau = 0,2.

Symbolerne repræsenterer censurerede observationer.

Stratificeret efter sygdomsstadie ved indtrædelse i studiet (International Staging System I-II versus III) og antal tidligere behandlingslinjer (2-3 versus ≥ 4) ved randomisering.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Elotuzumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med myelomatose. Elotuzumab udviser non-lineær farmakokinetik med fald i clearance ved stigende doser fra 0,5-20 mg/kg legemsvægt.

Absorption

Elotuzumab indgives intravenøst og derfor opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed.

Fordeling

Elotuzumabs geometriske, gennemsnitlige fordelingsvolumen ved det anbefalede doseringsregime i kombination med lenalidomid/dexamethason eller pomalidomid/dexamethason ved steady state er henholdsvis 5,7 l (variationskoefficient (CV): 23 %) og 5,6 l (CV: 21 %).

Biotransformation

Elotuzumabs metaboliseringsvej er ikke klarlagt. Da elotuzumab er et IgG-monoklonalt antistof, forventes det at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolisme.

Elimination

Elotuzumabs geometriske, gennemsnitlige totale clearance ved 10 mg/kg legemsvægt (i kombination med lenalidomid og dexamethason) ved steady state er 0,194 l/dag (CV: 62,9 %). Efter seponering af elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason eller i kombination med pomalidomid og dexamethason, vil koncentrationen af elotuzumab efter 3 måneder være faldet til ca. 3 % (udvaskning på ca. 97 % estimeret efter 5 halveringstider) af den populationsestimerede maksimale serumkoncentration ved steady-state.

Særlige populationer

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse med data fra 440 patienter steg elotuzumab-clearance med stigende legemsvægt, hvilket understøtter en vægtbaseret dosis. Populationsfarmakokinetisk analyse tyder på, at følgende faktorer ikke havde nogen klinisk signifikant effekt på elotuzumab-clearance: alder, køn, race, baseline lactatdehydrogenase (LDH), albumin, nedsat nyrefunktion, let nedsat leverfunktion og samtidig administration med lenalidomid/dexamethason eller pomalidomid/dexamethason. Target-medieret clearance for elotuzumab steg ved højere serum-M-proteinkoncentrationer.

Nedsat nyrefunktion

Et åbent studie (CA204007) undersøgte farmakokinetikken af elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret efter CrCl). Effekten af nedsat nyrefunktion på elotuzumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med normal nyrefunktion (CrCl > 90 ml/min; N = 8), svært nedsat nyrefunktion uden dialyse (CrCl < 30 ml/min; N = 9) og terminal nyresygdom med dialyse (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Der blev ikke fundet klinisk signifikante forskelle i elotuzumabs farmakokinetik mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion (med og uden dialyse) og patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Empliciti er et IgG1-monoklonalt antistof, som primært elimineres via katabolisme. Derfor vil nedsat leverfunktion sandsynligvis ikke ændre dets clearance. Effekten af nedsat leverfunktion på Empliciti-clearance blev undersøgt i populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med let nedsat leverfunktion (TB ≤ ULN og ASAT > ULN eller TB < 1 til 1,5 × ULN og enhver ASAT; N = 33). Der blev ikke fundet klinisk signifikante forskelle i Empliciti-clearance mellem patienter med let nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Elotuzumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat (TB > 1,5 til 3 × ULN og enhver ASAT) og svært (TB > 3 × ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Elotuzumab genkender kun det humane SLAMF7-protein. Eftersom elotuzumab ikke genkender ikke humane typer af SLAMF7-proteinet, er *in vivo* sikkerhedsdata fra dyrestudier irrelevante. Ligeledes foreligger der ingen karcinogenicitetsdata for elotuzumab hos dyr, og der blev heller ikke udført fertilitetsstudier eller studier af embryoføtal toksicitet. De non-kliniske sikkerhedsoplysninger stammer hovedsageligt fra begrænsede *in vitro* studier med humane celler/humant væv, hvor der ikke kunne identificeres sikkerhedsproblemer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år.

Efter rekonstitution og fortynding

Det rekonstituerede koncentrat skal straks overføres fra hætteglasset til infusionsposen.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede og fortyndede infusionsvæske i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og beskyttet mod lys.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør infusionsvæsken anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og betingelser før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C beskyttet mod lys. Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Ud af de i alt 24 timer må infusionsvæsken højst opbevares 8 timer ved 20 °C - 25 °C og i dagslys. De 8 timer er inklusive administrationsperioden.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml hætteglas (type I-glas), lukket med en grå butylprop og forseget med en aluminiumkrave med et flip-off-låg af polypropylen, med enten 300 mg eller 400 mg elotuzumab. Farven på flip-off-låget er elfenbensfarve for 300 mg styrken og blå for 400 mg styrken.

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Beregning af dosis

Beregn dosis (mg) og fastlæg antallet af hætteglas, der er nødvendigt til en dosis (10 mg/kg eller 20 mg/kg), baseret på legemsvægt. Det kan være nødvendigt med mere end et Empliciti-hætteglas for at kunne give patienten den totale dosis.

- Total elotuzumab-dosis i mg svarer til patientens legemsvægt i kg multipliceret med elotuzumab-dosis (10 eller 20 mg/kg, se pkt. 4.2).

Rekonstituering af hætteglas

Hvert Empliciti-hætteglas rekonstitueres aseptisk med en sprøjte af passende størrelse og en 18 gauge kanyler eller mindre som vist i tabel 12. Et mindre tilbagetryk kan forekomme, når vand til injektionsvæsker tilsættes, hvilket anses for normalt.

Tabel 12: Vejledning i rekonstitution

| Styrke | Mængde vand til injektionsvæsker, påkrævet til rekonstitution | Endeligt volumen af rekonstitueret Empliciti i hætteglasset (inklusive den faste bloks volumen) | Koncentration efter rekonstitution |
|------------------|--|--|---|
| 300 mg hætteglas | 13,0 ml | 13,6 ml | 25 mg/ml |
| 400 mg hætteglas | 17,0 ml | 17,6 ml | 25 mg/ml |

Hold hætteglasset lodret og bland koncentrationen ved at rotere hætteglasset for at opløse den lyofiliserede blok. Vend herefter hætteglasset på hovedet et par gange for at opløse eventuelt pulver i toppen af hætteglasset eller i proppen. Undgå voldsom omrøring, MÅ IKKE OMRYSTES. Det lyofiliserede pulver bør opløses på under 10 minutter.

Når det sidste faste stof er helt opløst, skal det rekonstituerede koncentrat hvile i 5 til 10 minutter. Det rekonstituerede koncentrat er farveløst til let gulligt og klart til meget opaliserende. Før administration skal Empliciti kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning. Kasser koncentrationen, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

Klargøring af infusionsvæsken

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose injektionsvæske for at opnå en færdig koncentration i infusionsvæsken på mellem 1 mg/ml og 6 mg/ml. Volumen af natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose injektionsvæske skal justeres, så volumen af infusionsvæsken ikke overstiger 5 ml/kg legemsvægt ved enhver given dosis af Empliciti.

Beregn volumen (ml) af fortyndingsvæsken (enten natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose injektionsvæske) der skal bruges til at klare infusionsvæsken til patienten.

Udtag det nødvendige volumen til den beregnede dosis fra hvert hætteglas, op til højst 16 ml fra 400 mg hætteglasset og 12 ml fra 300 mg hætteglasset. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre tilstrækkelig udtagelig volumen.

Overfør de udtagne volumener fra alle hætteglas, der er nødvendige ifølge den beregnede dosis for denne patient, til en enkelt infusionspose lavet af polyvinylchlorid eller polyolefin, der indeholder den beregnede volumen fortyndingsvæske. Bland forsigtigt infusionsvæsken ved at bevæge posen manuelt. Må ikke rystes.

Empliciti er kun til engangsbrug. Eventuelle rester i hætteglasset skal bortskaffes.

Administration

Hele Empliciti-infusionsvæsken skal administreres via et infusions sæt og et sterilt pyrogenfrit filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm) ved hjælp af en automatisk infusionspumpe.

Empliciti-infusionsvæske er kompatibel med:

- PVC- og polyolefinbeholdere
- PVC-infusions sæt
- polyethersulfon og in-line-filter af nylon med en pore størrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Empliciti skal initieres med en infusionshastighed på 0,5 ml/min for en dosis på 10 mg/kg legemsvægt og 3 ml/min for en dosis på 20 mg/kg legemsvægt. Hvis infusionen tolereres godt, kan

infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 3 og 4 (se pkt. 4.2 Administration). Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

Empliciti-infusionsvæsken bør anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C og beskyttet mod lys. Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Ud af de i alt 24 timer må infusionsvæsken højst opbevares 8 timer ved 20 °C - 25 °C og i dagslys. De 8 timer er inklusive administrationsperioden.

Bortskaffelse

Eventuelt resterende infusionsvæske må ikke opbevares til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1088/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 17. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
elotuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 300 mg elotuzumab.
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1088/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat
elotuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 300 mg elotuzumab.
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 mg pulver til koncentrat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
i.v. anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1088/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
elotuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 400 mg elotuzumab.
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se
indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1088/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Empliciti 400 mg pulver til koncentrat
elotuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 400 mg elotuzumab.
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, natriumcitrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433). Se indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

400 mg pulver til koncentrat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
i.v. anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1088/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Empliciti 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Empliciti 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

elotuzumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Empliciti
3. Sådan skal du bruge Empliciti
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Empliciti indeholder det aktive stof elotuzumab, som er et monoklonalt antistof, en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til et bestemt målstof i kroppen. Elotuzumab kobler sig til et målprotein kaldet SLAMF7. SLAMF7 findes i store mængder på overfladen af myelomatoseceller og på bestemte celler i immunsystemet (naturlige dræberceller). Når elotuzumab binder sig til SLAMF7 på myelomatoseceller eller naturlige dræberceller, stimulerer det immunsystemet til at angribe og ødelægge myelomatosecellerne.

Empliciti anvendes til behandling af myelomatose (kræft i knoglemarven) hos voksne. Du vil få Empliciti sammen med lenalidomid og dexamethason eller sammen med pomalidomid og dexamethason. Myelomatose er kræft i en bestemt type hvide blodlegemer kaldet plasmaceller. Disse celler deler sig ukontrolleret og ophobes i knoglemarven, hvilket medfører knogleskader og nyreskader.

Empliciti anvendes hvis din kræft ikke har reageret på bestemte behandlinger eller er vendt tilbage efter disse behandlinger.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Empliciti

Brug ikke Empliciti

- hvis du er allergisk over for elotuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Empliciti (angivet i afsnit 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Infusionsrelaterede reaktioner

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af de infusionsrelaterede reaktioner, der er beskrevet i starten af afsnit 4. Disse reaktioner forekommer som oftest under eller efter den første infusion. Du vil blive overvåget for tegn på disse bivirkninger under og efter infusionen.

Afhængigt af hvor alvorlige infusionsrelaterede reaktionerne er, kan du have behov for yderligere behandling for at forebygge komplikationer og lindre symptomerne, eller infusionen med Empliciti kan blive afbrudt. Når symptomerne er forsvundet eller aftaget, kan infusionen fortsættes med en langsommere hastighed, som gradvist øges, hvis symptomerne ikke vender tilbage. Hvis du får en kraftig infusionsrelateret reaktion, kan din læge beslutte, at behandlingen med Empliciti skal ophøre.

Inden hver infusion af Empliciti vil du få medicin for at mindske infusionsrelaterede reaktioner (se afsnit 3 “Sådan skal du bruge Empliciti, Medicin du får før hver infusion”).

Før du begynder behandling med Empliciti, skal du også læse afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler i indlægssedlerne for al den medicin, du skal tage i kombination med Empliciti, for at få oplysninger om disse lægemidler. Når du behandles med lenalidomid, er det især vigtigt at være opmærksom på, at der skal laves graviditetstest, og at der skal anvendes prævention (se “Graviditet og amning” i dette afsnit).

Børn og unge

Brug af Empliciti frarådes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Empliciti

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Kvinder, der bruger Empliciti

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke bruge Empliciti, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det. Emplicitis virkning hos gravide kvinder og dets mulige skadelige virkninger på det ufødte barn kendes ikke.

- Hvis der er en chance for, at du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention, mens du er i behandling med Empliciti og i 120 dage efter behandlingsophør.
- Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Empliciti.

Når Empliciti gives sammen med lenalidomid eller pomalidomid, skal du følge instruktionerne for graviditetsforebyggelse for henholdsvis lenalidomid eller pomalidomid (se indlægssedlen for lenalidomid eller pomalidomid). **Lenalidomid og pomalidomid forventes at være skadelige for det ufødte barn.**

Man ved ikke, om elotuzumab udskilles i modermælken, eller om det udgør en risiko for spædbørn, der ammes. Elotuzumab gives sammen med lenalidomid eller pomalidomid, og som følge af anvendelsen af lenalidomid eller pomalidomid skal amningen ophøre.

Mænd, der bruger Empliciti

Du skal bruge kondom, mens du er i behandling med Empliciti og i 180 dage efter, du er stoppet med behandlingen. Det skal sikre, at din partner ikke bliver gravid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Empliciti påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du imidlertid får en infusionsrelateret reaktion (feber, kulderystelser, højt blodtryk, se afsnit 4 “Bivirkninger”), må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før reaktionen er forsvundet.

Empliciti indeholder natrium

Fortæl det til lægen, inden du får Empliciti, hvis du er på en diæt med lavt natriumindhold (lavt saltindhold). Dette lægemiddel indeholder 3,92 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-

/bordsalt) pr. hætteglas med 300 mg eller 5,23 mg natrium pr. hætteglas med 400 mg. Dette svarer til henholdsvis 0,2 % eller 0,3 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for voksne.

3. Sådan skal du bruge Empliciti

Så meget Empliciti skal du have

Den mængde Empliciti, du skal have, vil blive beregnet ud fra din vægt.

Sådan får du Empliciti

Du vil få Empliciti under opsyn af erfarent sundhedspersonale. Det gives som drop (infusion) i en vene (intravenøst) over en periode på flere timer.

Empliciti gives i behandlingscyklusser, som varer 28 dage (4 uger), i kombination med anden medicin der bruges til at behandle myelomatose.

Empliciti gives således, når det gives sammen med lenalidomid og dexamethason:

- I cyklus 1 og 2, en gang om ugen på dag 1, 8, 15 og 22.
- I cyklus 3 og derefter, en gang hver anden uge på dag 1 og 15.

Empliciti gives således, når det gives sammen med pomalidomid og dexamethason:

- I cyklus 1 og 2, en gang om ugen på dag 1, 8, 15 og 22.
- I cyklus 3 og derefter, en gang hver fjerde uge på dag 1.

Din læge vil behandle dig med Empliciti, så længe sygdommen bedres eller forbliver stabil, og bivirkningerne er tålelige.

Medicin, du får før hver infusion

Du skal have følgende medicin før hver infusion af Empliciti for at forebygge eventuelle infusionsrelaterede reaktioner:

- medicin til forebyggelse af en allergisk reaktion (et antihistamin)
- medicin mod betændelseslignende tilstande (dexamethason)
- medicin mod smerter og feber (paracetamol)

Hvis du har glemt at få en dosis Empliciti

Empliciti anvendes sammen med anden medicin mod myelomatose. Hvis behandlingen med et eller flere af lægemidlerne i din behandling udskydes, afbrydes eller ophører, vil lægen beslutte, hvordan din behandling skal fortsætte.

Hvis du har fået for meget Empliciti

Eftersom du får Empliciti af sundhedspersonalet, er det usandsynligt, at du får for meget. I det usandsynlige tilfælde af en overdosis, vil lægen overvåge dig for bivirkninger.

Hvis du holder op med at få Empliciti

Hvis du stopper behandlingen med Empliciti, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil tale med dig om disse bivirkninger og forklare dig om risikoen og fordelene ved behandlingen.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske forsøg med elotuzumab:

Infusionsrelaterede reaktioner

Empliciti er forbundet med infusionsrelaterede reaktioner (se afsnit 2 “Advarsler og forsigtighedsregler”). **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du begynder at føle dig utilpas under infusionen.** De typiske symptomer på infusionsrelaterede reaktioner er:

- Feber
- Kulderystelser
- Forhøjet blodtryk

Andre symptomer kan forekomme. Lægen vil muligvis overveje at nedsætte infusionshastigheden for Empliciti eller afbryde infusionen for at behandle symptomerne.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Feber
- Ondt i halsen
- Lungebetændelse
- Vægttab
- Lavt antal hvide blodlegemer
- Hoste
- Forkølelse
- Hovedpine
- Diarre
- Følelse af træthed eller svaghed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Brystsmerter
- Blodpropper i venerne (trombose)
- Smertefuldt hududslæt med blærer (helvedesild, zoster)
- Nattesved
- Humørsvingninger
- Nedsat følesans, især på huden
- Allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- Smerter i munden/halsen/ondt i halsen

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Pludselig, livsfarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger. Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal det rekonstituerede koncentrat straks overføres fra hætteglasset til infusionsposen.

Efter fortynding skal infusionen være afsluttet inden for 24 timer. Lægemidlet skal anvendes straks. Hvis Empliciti ikke anvendes straks, kan infusionsvæsken opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i op til 24 timer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Empliciti indeholder

- Aktivt stof: elotuzumab.
Et hætteglas med pulver indeholder enten 300 mg eller 400 mg elotuzumab.
Efter rekonstitution indeholder en ml koncentrat 25 mg elotuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumcitrat (se afsnit 2 "Empliciti indeholder natrium"), citronsyremonohydrat og polysorbat 80 (E433).

Udseende og pakningsstørrelser

Empliciti pulver til koncentrat til infusionsvæske (pulver til koncentrat) er hvidt til råhvidt i en hel eller fragmenteret blok i et hætteglas.

Empliciti fås i pakninger med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Klargøring og administration af Empliciti

Beregning af dosis

Beregn dosis (mg) og fastlæg antallet af hætteglas, der er nødvendigt til en dosis (10 mg/kg eller 20 mg/kg), baseret på patientens legemsvægt. Det kan være nødvendigt med mere end et Empliciti-hætteglas for at kunne give patienten den totale dosis.

- Total elotuzumab-dosis i mg svarer til legemsvægt i kg multipliceret med elotuzumab-dosis (10 eller 20 mg/kg).

Rekonstituering af hætteglas

Hvert Empliciti-hætteglas rekonstitueres aseptisk med en sprøjte af passende størrelse og en 18 gauge kanyler eller mindre som vist i tabel 1. Et mindre tilbagetryk kan forekomme, når vand til injektionsvæsker tilsættes, hvilket anses for normalt.

Tabel 1: Vejledning i rekonstitution

| Styrke | Mængde vand til injektionsvæsker, påkrævet til rekonstitution | Endeligt volumen af rekonstitueret Empliciti i hætteglasset | Koncentration efter rekonstitution |
|------------------|--|--|---|
| 300 mg hætteglas | 13,0 ml | 13,6 ml | 25 mg/ml |
| 400 mg hætteglas | 17,0 ml | 17,6 ml | 25 mg/ml |

Hold hætteglasset lodret og bland koncentratet ved at rotere hætteglasset for at opløse den lyofiliserede blok. Vend herefter hætteglasset på hovedet et par gange for at opløse eventuelt pulver i toppen af hætteglasset eller i proppen. Undgå voldsom omrøring, MÅ IKKE OMRYSTES. Det lyofiliserede pulver bør opløses på under 10 minutter.

Når det sidste faste stof er helt opløst, skal det rekonstituerede koncentrat hvile i 5 til 10 minutter. Det rekonstituerede koncentrat er farveløst til let gulligt og klart til meget opaliserende. Før administration skal Empliciti kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning. Kasser koncentratet, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

Klargøring af infusionsvæsken

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose injektionsvæske for at opnå en færdig koncentration i infusionsvæsken på mellem 1 mg/ml og 6 mg/ml. Volumen af natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose injektionsvæske skal justeres, så volumen af infusionsvæsken ikke overstiger 5 ml/kg legemsvægt ved enhver given dosis af Empliciti.

Beregn volumen (ml) af fortyndingsvæsken (enten natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucose injektionsvæske) der skal bruges til at klare infusionsvæsken til patienten.

Udtag det nødvendige volumen til den beregnede dosis fra hvert hætteglas, op til højst 16 ml fra 400 mg hætteglasset og 12 ml fra 300 mg hætteglasset. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre tilstrækkelig udtageligt volumen.

Overfør de udtagne volumener fra alle hætteglas der er nødvendige ifølge den beregnede dosis for denne patient, til en enkelt infusionspose lavet af polyvinylchlorid eller polyolefin, der indeholder den beregnede volumen fortyndingsvæske. Bland forsigtigt infusionsvæsken ved at bevæge posen manuelt. Må ikke rystes.

Empliciti er kun til engangsbrug. Eventuelle rester i hætteglasset skal bortskaffes.

Administration

Hele Empliciti-infusionsvæsken skal administreres via et infusions sæt og et sterilt pyrogenfrit filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm) ved hjælp af en automatisk infusionspumpe.

Empliciti-infusionsvæske er kompatibel med:

- PVC- og polyolefinbeholdere
- PVC-infusions sæt
- polyethersulfon og in-line-filter af nylon med en pore størrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg legemsvægt

Ved en dosis på 10 mg/kg legemsvægt skal Empliciti initieres med en infusionshastighed på 0,5 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 2. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

Tabel 2: Infusionshastighed for Empliciti 10 mg/kg legemsvægt

| Cyklus 1, Dosis 1 | | Cyklus 1, Dosis 2 | | Cyklus 1, Dosis 3 og 4 og alle efterfølgende cyklusser |
|-------------------|------------|-------------------|-----------|---|
| Tidsinterval | Hastighed | Tidsinterval | Hastighed | Hastighed |
| 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* | - | - | |

* Der fortsættes med denne hastighed, indtil infusionen er afsluttet.

Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg legemsvægt

Ved en dosis på 20 mg/kg legemsvægt skal Empliciti initieres med en infusionshastighed på 3 ml/min. Hvis infusionen tolereres godt, kan infusionshastigheden øges trinvist som beskrevet i tabel 3. Den maksimale infusionshastighed bør ikke overstige 5 ml/min.

Patienter, hvor dosis er øget til 5 ml/min ved 10 mg/kg legemsvægt skal hastigheden nedsættes til 3 ml/min ved første infusion ved 20 mg/kg legemsvægt.

Tabel 3: Infusionshastighed for Empliciti 20 mg/kg legemsvægt

| Dosis 1 | | Dosis 2 og alle efterfølgende doser |
|--------------|-----------|-------------------------------------|
| Tidsinterval | Hastighed | Hastighed |
| 0-30 min | 3 ml/min | 5 ml/min* |
| ≥ 30 min | 4 ml/min* | |

* Der fortsættes med denne hastighed, indtil infusionen er afsluttet.

Empliciti-infusionsvæsken skal anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C og beskyttet mod lys. Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Ud af de i alt 24 timer må infusionsvæsken højst opbevares 8 timer ved 20 °C - 25 °C og i dagslys. De 8 timer er inklusive administrationsperioden.

Bortskaffelse

Eventuelt resterende infusionsvæske må ikke opbevares til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.