

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 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 obsahuje 300 mg elotuzumabu\*.

Empliciti 400 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka 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 v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu mnohopočetného myelómu u dospelých pacientov, ktorí dostali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu (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 infúznej reakcie

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 infúznej reakcie

Ak sa počas podávania Empliciti vyskytne infúzna reakcia  $\geq 2$ . stupňa, podávanie infúzie sa musí prerušiť. Po vyriešení na  $\leq 1$ . stupeň, sa má Empliciti začať znovu podávať s rýchlosťou 0,5 ml/min. a rýchlosť sa môže postupne zvyšovať na 0,5 ml/min. každých 30 minút podľa znášanlivosti až na rýchlosť, pri ktorej sa infúzna reakcia vyskytla. Ak sa opakovane nevyskytne infúzna reakcia, možno pokračovať vo zvyšovaní rýchlosti (pozri Tabuľka 2).

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

## Dávkovanie na podávanie lenalidomidu a dexametazónu

Dávkovacia schéma je uvedená v Tabuľke 1.

Liečba má pokračovať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Odporúčaná dávka Empliciti je 10 mg/kg, podáva sa intravenózne každý týždeň (28-dňový cyklus) na 1., 8., 15. a 22. deň počas prvých dvoch 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			
	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
<b>Dni cyklu</b>	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
<b>Premedikácia</b>	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
<b>Empliciti (mg/kg) intravenózne</b>	10	10	10	10	10		10	
<b>Lenalidomid (25 mg) perorálne</b>	1. – 21. deň				1. – 21. deň			
<b>Dexametazón (mg) perorálne</b>	28.	28.	28.	28.	28.	40.	28.	40.
<b>Dni cyklu</b>	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

Ďalšie informácie týkajúce sa lenalidomidu 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).

### Osobitné populácie

#### *Pediatrická populácia*

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

#### *Starší ľudia*

U pacientov vo veku nad 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky elotuzumabu (pozri časti 5.2). Údaje účinnosti a bezpečnosti elotuzumabu u pacientov vo veku  $\geq 85$  rokov sú veľmi obmedzené.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou ( $\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min.}$ ), stredne ťažkou ( $\text{CrCl} = 30 - 59 \text{ ml/min.}$ ), ťažkou ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$ ) poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim 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 AST  $>$  ULN alebo TB  $<$  1 až  $1,5 \times$  ULN a akákoľvek AST) nie je potrebná úprava dávky Empliciti. Empliciti sa neskúmalo u pacientov so stredne ťažkou (TB  $>$   $1,5$  až  $3 \times$  ULN a akákoľvek AST) alebo s ťažkou (TB  $>$   $3 \times$  ULN a akákoľvek AST) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

Empliciti je len na intravenózne použitie.

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 2. Maximálna rýchlosť infúzie nesmie presiahnuť 5 ml/min.

**Tabuľka 2: Rýchlosť infúzie Empliciti**

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.	$\geq 30$ min.	4 ml/min.*	
$\geq 60$ min.	2 ml/min.*	-	-	

\* Pokračujte s touto rýchlosťou, pokiaľ sa infúzia neukončí, približne 1 hodinu na základe telesnej hmotnosti pacienta.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Pred začatím liečby sa musia zohľadniť súhrny charakteristických vlastností pre všetky lieky, ktoré sa používajú v kombinácii s Empliciti.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Infúzna reakcie

U pacientov, ktorí dostávali elotuzumab, sa hlásili infúzne reakcie (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 infúzných reakcií bol omnoho vyšší u pacientov, ktorí neboli premedikovaní.

Ak ktorýkoľvek z príznakov infúznej reakcie dosiahne  $\geq 2$ . 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  $\leq 1$ . 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 infúzne reakcie si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby Empliciti a záchrannú liečbu. Pacienti s miernymi alebo stredne závažnými infúznymi reakciami 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 skúšaníach 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 (Štúdia 1) 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.

## 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 súbežnom 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 negatívne 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 IgG $\kappa$ . 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 všetky lieky 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.

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 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 je prítomný 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 majú dodržiavať program prevencie gravidity lenalidomidu.

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Ovplyvnenie 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 infúzne reakcie 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 celkovo u 554 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa liečili elotuzumabom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (451 pacientov) alebo bortezomibom a dexametazónom (103 pacientov) súhrne v zo 6 klinických skúšaní. 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 reakcie súvisiace s infúziou, hnačka, herpes zoster, nazofaryngitída, kašeľ, pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, lymfopénia a pokles telesná hmotnosť.

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u 554 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa liečili elotuzumabom v 6 klinických skúšaníach.

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).

**Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených Empliciti**

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie	Celková frekvencia	Frekvencia 3./4. stupňa
Infekcie a nákazy	Herpes zoster <sup>a</sup>	Veľmi časté	Časté
	Nazofaryngitída	Veľmi časté	Nehlásené
	Pneumónia <sup>b</sup>	Veľmi časté	Veľmi časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia <sup>c</sup>	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Menej časté	Menej časté
	Precitlivenosť	Časté	Menej časté
Psychické poruchy	Zmeny nálady	Časté	Nehlásené
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
	Hypestézia	Časté	Menej časté
Poruchy ciev	Hlboká žilová trombóza	Časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ <sup>d</sup>	Veľmi časté	Menej časté
	Orofaryngeálna bolesť	Časté	Nehlásené
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Nočné potenie	Časté	Nehlásené
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudi	Časté	Časté
	Únava	Veľmi časté	Časté
	Pyrexia	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Úbytok telesnej hmotnosti	Veľmi časté	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou	Časté	Časté

<sup>a</sup> Výraz herpes zoster je zoskupenie nasledovných výrazov: herpes zoster, orálny herpes a infekcia herpetickým vírusom.

<sup>b</sup> Výraz pneumónia je zoskupenie nasledovných výrazov: pneumónia, atypická pneumónia, bronchopneumónia, lobárna pneumónia, bakteriálna pneumónia, plesňová pneumónia, chrípková pneumónia a pneumokoková pneumónia.

<sup>c</sup> Výraz lymfopénia zahŕňa nasledovné výrazy: lymfopénia a znížený počet lymfocytov.

<sup>d</sup> 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 Štúdiu 1, 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 4.

**Tabuľka 4: Výskyt nežiaducich reakcií upravený podľa expozície u pacientov liečených Emlacití oproti pacientom liečeným lenalidomidom a dexametazónom [zahŕňa viacnásobný výskyt u všetkých liečených pacientov]**

	Emlaciti + 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Herpes zoster <sup>d</sup>	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	-	-
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

<sup>a</sup> Výraz kašeľ zahŕňa nasledovné výrazy: kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa horných dýchacích ciest.

<sup>b</sup> Výraz lymfopénia zahŕňa nasledovné výrazy: lymfopénia a znížený počet lymfocytov.

<sup>c</sup> Výraz pneumónia je zoskupenie nasledovných výrazov: pneumónia, atypická pneumónia, bronchopneumónia, lobárna pneumónia, bakteriálna pneumónia, plesňová pneumónia, chrípková pneumónia a pneumokoková pneumónia.

<sup>d</sup> Výraz herpes zoster je zoskupenie nasledovných výrazov: herpes zoster, orálny herpes a infekcia herpetickým vírusom.

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Infúzne reakcie*

V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (Štúdia 1) sa infúzne reakcie hlásili približne u 10 % premedikovaných pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (N = 318) (pozri časť 4.4). Výskyt miernych až stredne závažných infúzných reakcií bol > 50 % u pacientov, ktorí neboli premedikovaní. Všetky hlásenia infúzných reakcií boli ≤ 3. stupňa. 3. stupeň infúzných reakcií sa vyskytol u 1 % pacientov. Najčastejšie príznaky infúzných reakcií zahŕňali horúčku, triašku a hypertenziu. U piatich percent (5 %) pacientov sa vyžadovalo prerušenie podávania Empliciti s mediánom 25 minút z dôvodu infúznej reakcie a u 1 % pacientov ukončenie liečby z dôvodu infúzných reakcií. Z pacientov, u ktorých sa vyskytla infúzna reakcia, malo 70 % (23/33) reakciu počas prvej dávky.

### *Infekcie*

Incidencia infekcií vrátane pneumónie bola vyššia pri liečbe Empliciti ako v kontrolnej skupine (pozri časť 4.4). V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (Štúdia 1) 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. Incidencia 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.

### *Druhé primárne malignity*

Incidencia SPMs bola vyššia pri liečbe Empliciti ako v kontrolnej skupine (pozri časť 4.4). V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (Štúdia 1) 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 druhé primárne malignity súvisia s expozíciou lenalidomidu, ktorá bola predĺžená u pacientov liečených Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom verus 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.

### *Hlboká žilová trombóza*

V klinickom skúšaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom (Štúdia 1) 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 výskyty hlbkej 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 štúdií, ktorí sa liečili Empliciti a u ktorých sa hodnotila prítomnosť protilátok proti lieku bolo 72 pacientov (18,5 %) pozitívne testovaných na vznik protilátok proti lieku pri záchranej liečbe pomocou elektrochemiluminiscenčnej technológie (electrochemiluminescent assay, ECL). Neutralizujúce protilátky boli detekované u 19 z 299 pacientov v Štúdiu 1. U väčšiny pacientov sa imunogenita vyskytla na začiatku liečby a bola za krátky čas vyriešená 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.

#### 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 elotuzumabu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom. Pacient nemal žiadne príznaky, predávkovanie si nevyžadovalo žiadnu liečbu a bol spôsobilý pokračovať v liečbe elotuzumabom.

V klinických štúdiách bolo približne 78 pacientov hodnotených bez zjavných toxických účinkov s dávkou elotuzumabu 20 mg/kg.

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. ATC kód: L01XC23.

#### Mechanizmus účinku

Elotuzumab je imunostimulačná, humanizovaná IgG1 monoklonálna protilátka, ktorá je špecificky zacielená proti bielkovine SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7, SLAMF7). SLAMF7 sa značne exprimuje na bunkách viacpočetného myelómu nezávisle od cytogenetických abnormalít. SLAMF7 sa tiež exprimuje na prirodzených smrtiacich bunkách (killer cells), normálnych plazmatických bunkách a iných imunitných bunkách vrátane určitých podtypov T buniek, monocytov, B buniek 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 uľahčuje interakciu s prirodzenými smrtiacimi bunkami v sprostredkovaní usmrcovania myelómových buniek prostredníctvom buniek sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátok (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). V predklinických modeloch, sa u elotuzumabu potvrdila synergická aktivita, ak sa kombinoval s lenalidomidom alebo bortezomibom.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti Empliciti (elotuzumabu) s dospelými pacientmi s viacpočetným myelómom, ktorí dostali jednu alebo viac predchádzajúcich terapií, sa vykonalo v dvoch randomizovaných otvorených štúdiách.

Štúdia 1 poskytuje pivotné údaje pre indikáciu Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom.

### *Štúdia 1*

Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti Empliciti v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s viacpočetným myelómom, ktorí dostali jednu alebo tri predchádzajúce terapie, sa vykonalo v randomizovanej otvorenej štúdií. 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 transplantácie 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. Liečba sa podávala v 4-týždňových cykloch do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Elotuzumab 10 mg/kg 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 sa v týždňoch bez podávania Empliciti podalo 40 mg dexametazónu vo forme jednorazovej perorálnej dávky 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.

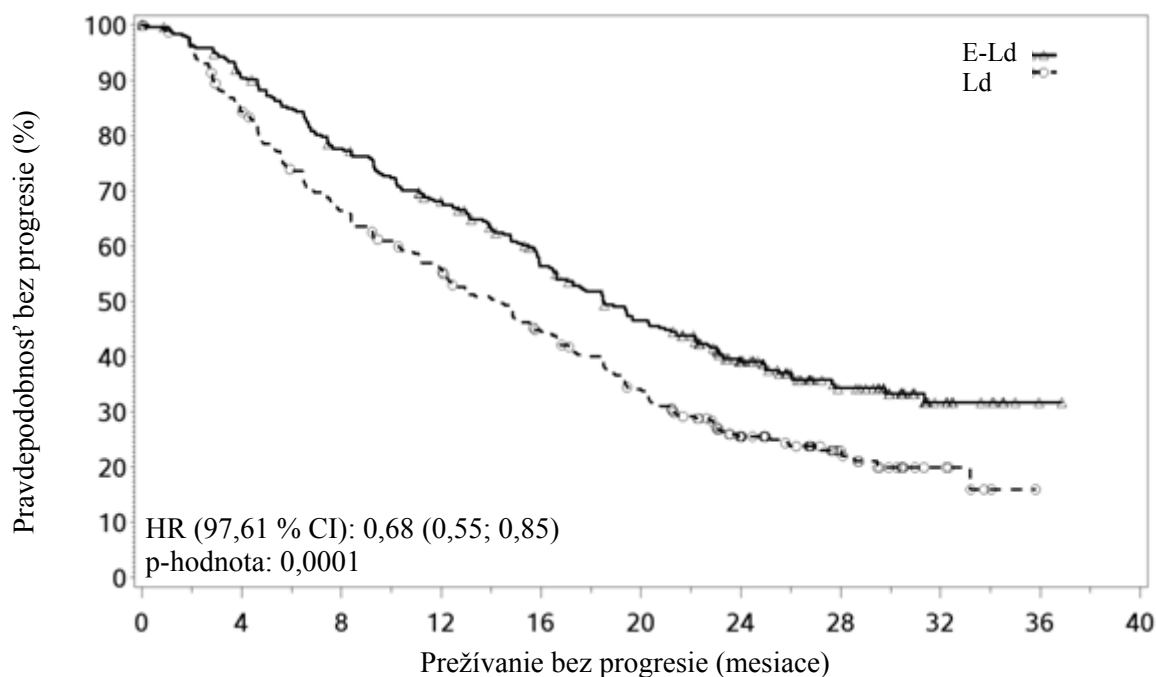
Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi liečenými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 66 rokov (rozsah 37 až 91); 57 % pacientov bolo starších ako 65 rokov; 60 % pacientov bolo mužov; belosi tvorili 84 % skúmanej populácie, Ázijci 10 % a černosi 4 %. Podľa Medzinárodného prognostického systému (International Staging System, ISS) bol I. stav u 43 %, II. u 32 % a III. u 21 % pacientov. Vysoké riziko cytogenetických kategórií del17p bolo 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 celková miera odpovede (overall response rate, ORR) boli stanovené na základe hodnotenia vykonanom po zaslepení nezávislou revíznou komisiou. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 1. Medián počtu cyklov liečby bol 19 pre skupinu s Empliciti a 14 pre skupinu s komparátorom.

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti zo Štúdie 1**

		<b>Empliciti + Lenalidomid/ Dexametazón N = 321</b>	<b>Lenalidomid/ Dexametazón N = 325</b>
<b>PFS (ITT)</b>			
Pomer rizika [97,61 % CI]		0,68 [0,55; 0,85]	
Stratifikovaný log-rank test p-hodnota <sup>a</sup>		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 (%) <sup>b</sup> [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]
<b>Odpoveď</b>			
Celková odpoveď (ORR) <sup>c</sup> n (%) [95% CI]		252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-hodnota <sup>d</sup>		0,0002	
Kompletná odpoveď (CR + sCR) <sup>e</sup> n (%)		14 [4,4] <sup>f</sup>	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]
<b>Celkové prežívanie<sup>g</sup></b>			
Pomer rizika [95% CI]		0,77 [0,61; 0,97]	
Stratifikovaný log-rank test p-hodnota		0,0257 <sup>h</sup>	
Medián OS v mesiacoch [95 % CI]		43,7 [40,34; NE]	39,6 [33,25; NE]
<sup>a</sup>	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 (nič verus predchádzajúca liečba iba talidomidom verus iná).		
<sup>b</sup>	Vopred špecifikovaná analýza pre 3-ročný pomer PFS sa vykonala na základe času minimálneho následného sledovania 33 mesiacov.		
<sup>c</sup>	Kritériá Európskej skupiny pre krvné a dreňové transplantácie (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).		
<sup>d</sup>	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 (nič verus predchádzajúca liečba iba talidomidom verus iná).		
<sup>e</sup>	Kompletná odpoveď (CR) + stringentná kompletná odpoveď (sCR).		
<sup>f</sup>	Pomery kompletných odpovedí v skupine s Empliciti môže byť podhodnotené v dôsledku interferencie elotuzumabu s monoklonálnou protilátkou pri imunofixačnej analýze a elektroforéze bielkovín v sére.		
<sup>g</sup>	Vopred špecifikovaná prechodná analýza pre OS sa vykonala na základe času minimálneho sledovania 35,4 mesiaca.		
<sup>h</sup>	Prechodná analýza OS nedosiahla limit pre skoré ukončenie špecifikované v protokole pre OS (p ≤ 0,014).		

**Obrázok 1: 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), stavu ISS, počtu predchádzajúcich terapií, expozície predchádzajúcej imunomodulácii, expozície predchádzajúcej liečby bortezomibom, relapsu alebo stavu odolnosti alebo funkcie obličiek ako je uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v podskupinách**

Popis podskupiny	E-Ld N = 321 Medián PFS (mesiace) [95 % CI]	Ld N = 325 Medián PFS (mesiace) [95 % CI]	Pomer rizika [95 % CI]
<b>Vek</b>			
< 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]
<b>Rizikové faktory</b>			
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]
<b>Cytogenetická kategória</b>			
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]
<b>Stav ISS</b>			
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

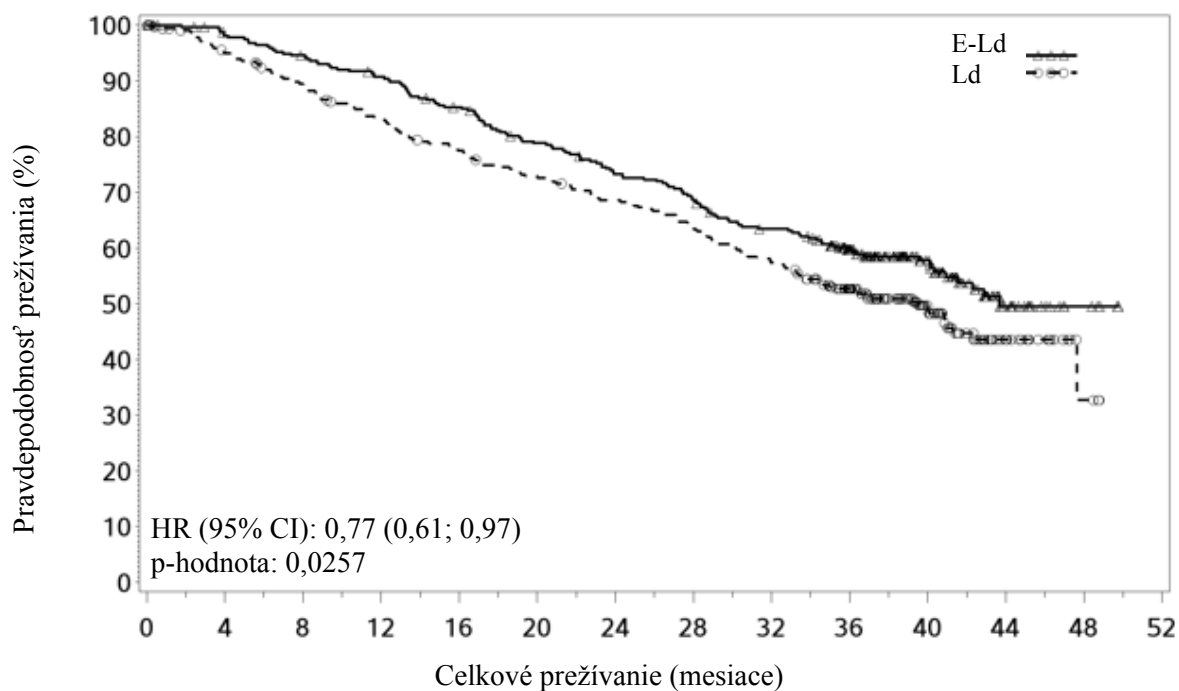
Relaps	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Odolnosť	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]

### 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 Emlliciti v kombinácii s liečbou lenalidomidom a dexametazónom bol 91 %, 2-ročný bol 73 % a 3-ročný 60 % v porovnaní s liečbou lenalidomidom a dexametazónom 83 %, 69 % a 53 % v uvedenom poradí (pozri Obrázok 2).

**Obrázok 2: Celkové prežívanie**



Počet jedincov s rizikom

E-Ld	321	308	296	283	264	242	224	210	191	152	84	23	5
Ld	325	298	278	255	237	222	208	193	174	134	69	22	3

## Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpcia

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

### Distribúcia

V rovnovážnom stave je geometrický priemer distribučného objemu elotuzumabu pri dávke 10 mg/kg (v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom) 6,02 l (CV: 22,1 %).

### Biotransformácia

Metabolická dráha elotuzumabu nebola popísaná. 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 klírnsu elotuzumabu pri dávke 10 mg/kg (v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom) 0,194 l/deň (CV: 62,9 %). Po ukončení podávania elotuzumabu v kombinácii s lenalidomidom 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.

### Osobitné populácie

Na základe analýzy populačnej PK s použitím údajov od 375 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 (37 až 88 rokov), pohlavie, rasa, východisková LDH, albumín, porucha funkcie obličiek a mierna porucha funkcie pečene.

### *Porucha funkcie obličiek*

V otvorenej štúdiu sa hodnotila farmakokinetika elotuzumabu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s viacpočetným 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 analýza populačnej PK u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín [TB] ≤ hornej hranice normy [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 neskúmala 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 nehumánnych 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

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Zatvorená injekčná liekovka

3 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 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 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.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte 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 na základe telesnej hmotnosti pacienta. Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Empliciti.

- Celková dávka elotuzumabu v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg x 10.

### Príprava infúzneho roztoku

Za aseptických podmienok rekonštituujte každú injekčnú liekovku Empliciti s injekčnou striekačkou primeranej veľkosti a s ihlou 18 gauge alebo menšou podľa údajov uvedených v tabuľke 7. Počas podávania vody na injekciu môžete pociťovať slabý spätný tlak, čo sa považuje za normálne.

**Tabuľka 7: Pokyny na rekonštitúciu**

Sila	Množstvo vody na injekciu 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 zvrte krúžením injekčnej liekovky, aby sa koláč lyofilizátu rozpustil. Potom injekčnú liekovku na nejaký čas prevráťte, aby sa rozpustil všetok prášok, ktorý môže byť prítomný v hornej časti 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.
- Po ukončení rekonštitúcie 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. Rekonštituovaný roztok zriedte 230 ml buď 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom glukózy v infúznom vaku vyrobenom z polyvinylchloridu alebo polyolefínu. Objem 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku glukózy sa má upraviť tak, aby nepresahoval 5 ml/kg telesnej hmotnosti pacienta pri ktorejkoľvek podávanej dávke Empliciti.

### 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. Ak je infúzia dobre tolerovaná, rýchlosť infúzie sa môže postupne zvýšiť podľa popisu v tabuľke 2 (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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Spojené kráľovstvo

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1088/001-002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. mája 2016

## **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 VÝROBCA ZODPOVEDNÝ 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 VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Bristol-Myers Squibb Company  
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 výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bristol-Myers Squibb S.r.l. Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Taliansko

## **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**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **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 predloženom 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****ŠKATUEKA****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. 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.  
Vnútrožilové použitie.

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

Uchovávajúte 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Spojené kráľovstvo

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1088/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 LUDSKÝM 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. 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.  
Vnútrožilové 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**

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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Spojené kráľovstvo

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1088/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**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 koncentrátu 25 mg elotuzumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sacharóza, citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80. 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.  
Vnútrožilové 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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Spojené kráľovstvo

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1088/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 EUDSKÝM 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. 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.  
Vnútrožilové 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**

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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Spojené kráľovstvo

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1088/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

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

elotuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**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 používať 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 viacpočetného myelómu a na určitých bunkách imunitného systému (prirodzených smrtiacich bunkách). Ak sa elotuzumab naviaže na SLAMF7 na bunkách viacpočetného myelómu alebo na prirodzených smrtiacich bunkách, stimuluje imunitný systém, aby napádal a usmrcoval bunky viacpočetného myelómu.

Empliciti sa používa na liečbu viacpočetného myelómu (nádor kostnej drene) u dospelých. Používa sa v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom. Viacpočetný 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 používa, ak ste už predtým mali minimálne jednu liečbu viacpočetného myelómu. Jedno z týchto liečení môže zahŕňať transplantáciu kostnej drene.

#### 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 svojím lekárom.



## Upozornenia a opatrenia

### Infúzne reakcie

Ak dostanete akúkoľvek infúznú reakciu uvedenú v úvode časti 4, okamžite to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre. 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 infúzných reakcií 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 infúznú reakciu, lekár sa môže rozhodnúť nepokračovať v liečbe Empliciti.

Pred každým podaním infúzie Empliciti, vám podajú lieky na zmiernenie infúznej reakcie (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 používať účinnú antikoncepciu.
- Ak počas používania Empliciti otehotniete, povedzte to lekárovi.

Ak sa Empliciti podáva v kombinácii s lenalidomidom, musíte sa riadiť podľa programu prevencie otehotnenia pre lenalidomid (pozri písomná informácia pre lenalidomid). **Predpokladá sa, že lenalidomid bude pre dieťa škodlivý.**

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 a dojčenie sa má z dôvodu používania lenalidomidu 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 infúznú reakciu (horúčka, triaška, vysoký tlak krvi, pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), nevedzte vozidlá, bicykel ani neobsluhujte stroje, pokiaľ sa reakcia nezastaví.

### **Empliciti obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. je v podstate „bez obsahu sodíka“.

## **3. Ako používať Empliciti**

### **Aké množstvo Empliciti sa podáva**

Množstvo Empliciti, ktoré vám budú podávať sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 10 mg elotuzumabu na kilogram 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 lenalidomidom a dexametazónom.

- V 1. a 2. cykle sa bude Empliciti podávať jedenkrát týždenne na 1., 8., 15. a 22. deň.
- V 3. cykle a následných cykloch sa bude Empliciti podávať jedenkrát každý 2 týždne na 1. a 15. deň.

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

Spolu s Empliciti dostanete aj lenalidomid a dexametazón.

### **Lieky podávané pred každou infúziou**

Na pomoc znížiť možný výskyt infúzných reakcií 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 viacpočetný 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:

### **Infúzne reakcie**

Podávanie Empliciti sa spája s infúznymi reakciami (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 infúznymi reakciami:

- 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
- Bolesťivá kožná vyrážka s pľuzgiermi (pásový opar, herpes zoster)
- 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)
- 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 uchovávajte 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.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte 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 obsahuje buď 300 mg, alebo 400 mg elotuzumabu.  
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentráту 25 mg elotuzumabu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú sacharóza, citrát sodný (pozri časť 2 „Empliciti obsahuje sodík“), monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 80.

### **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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Spojené kráľovstvo

### **Výrobca**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: ++385 (1) 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 0 30 300 2222

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + +386 (1) 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**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>. <http://www.ema.europa.eu/> Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

-----  
**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 na základe telesnej hmotnosti pacienta. Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Empliciti.

- Celková dávka elotuzumabu v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg x 10.

#### **Príprava infúzneho roztoku**

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 1. Počas podávania vody na injekciu môžete pociťovať slabý spätný tlak, čo sa považuje za normálne.

**Tabuľka 1: Pokyny na rekonštitúciu**

<b>Sila</b>	<b>Množstvo vody na injekciu potrebné na rekonštitúciu</b>	<b>Finálny objem rekonštituovaného Empliciti v injekčnej liekovke</b>	<b>Koncentrácia po rekonštitúcii</b>
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 zvirte krúžením injekčnej liekovky, aby sa koláč lyofilizátu rozpustil. Potom injekčnú liekovku na nejaký čas prevráťte, aby sa rozpustil všetok prášok, ktorý môže byť prítomný v hornej časti 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 opalescenčný. 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.
- Po ukončení rekonštitúcie 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. Rekonštituovaný roztok zriedte 230 ml buď 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom glukózy v infúznom vaku vyrobenom z polyvinylchloridu alebo polyolefinu. Objem 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku glukózy sa má upraviť tak, aby nepresahoval 5 ml/kg telesnej hmotnosti pacienta pri ktorejkoľvek podávanej dávke Empliciti.

#### **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 polyolefinovými 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. 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**

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, pokým sa infúzia neukončí, približne 1 hodinu na základe telesnej hmotnosti pacienta.

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.