

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Empliciti 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Empliciti 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Empliciti 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje elotuzumabum 300 mg*.

Empliciti 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje elotuzumabum 400 mg*.

Po rekonstituci jeden ml koncentrátu obsahuje elotuzumabum 25 mg.

* Elotuzumab je produkován v NS0 buňkách rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Prášek je bílá až téměř bílá kusová nebo fragmentovaná sušina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Empliciti je indikován v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě mnohočetného myelomu u dospělých pacientů, kteří podstoupili nejméně jednu předchozí terapii (viz body 4.2 a 5.1).

Přípravek Empliciti je indikován v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s relabující a refrakterní formou mnohočetného myelomu, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu a jejich onemocnění progredovalo během poslední terapie (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba elotuzumabem musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Premedikace pro prevenci reakce na infuzi

Pacientům musí být 45-90 minut před podáním infuze přípravku Empliciti podána tato premedikace (viz bod 4.4):

- Dexamethason 8 mg intravenózně
- H1 blokátor: difenhydramin (25-50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní H1 blokátor.

- H2 blokátor: ranitidin (50 mg intravenózně nebo 150 mg perorálně) nebo ekvivalentní H2 blokátor.
- Paracetamol (650-1 000 mg perorálně).

Zvládnutí reakce na infuzi

Jestliže při podání přípravku Empliciti dojde k reakci na infuzi stupně ≥ 2 , musí být infuze přerušena. Po snížení na stupeň ≤ 1 má být infuze přípravku Empliciti znovu zahájena rychlostí 0,5 ml/min a rychlost postupně zvyšována o 0,5 ml/min každých 30 minut podle snášenlivosti až do rychlosti, při které došlo k reakci na infuzi. Pokud nedojde k opakované reakci na infuzi, může se pokračovat v podávání přípravku vyšší rychlostí (viz tabulky 3 a 4).

U pacientů, u kterých dojde k reakci na infuzi, musí být monitorovány životní funkce každých 30 minut po dobu 2 hodin od ukončení infuze přípravku Empliciti. Jestliže dojde opakovaně k reakci na infuzi, musí být infuze přípravku Empliciti ukončena a nesmí být už znovu zahájena týž den (viz bod 4.4). Velmi závažné reakce na infuzi (stupeň ≥ 3) si mohou vyžádat trvalé vysazení terapie přípravkem Empliciti a neodkladnou léčbu.

Dávkování pro podávání s lenalidomidem a dexamethasonem

Délka jednoho léčebného cyklu je 28 dní, viz tabulka 1 s rozpisem dávkování.

Léčba má pokračovat dokud onemocnění progreduje nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Doporučená dávka přípravku Empliciti je 10 mg/kg intravenózně jednou týdně podávaná 1., 8., 15. a 22. den prvních dvou léčebných cyklů a poté každé dva týdny 1. a 15. den.

Doporučená dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1.-21. den v opakovaných 28denních cyklech, a nejméně 2 hodiny po infuzi přípravku Empliciti, je-li podáván týž den.

Podávání dexamethasonu:

- V den, kdy je podán přípravek Empliciti, musí být podán dexamethason 28 mg perorálně jednou denně v rozmezí 3 až 24 hodin před přípravkem Empliciti plus 8 mg intravenózně v rozmezí 45 až 90 minut před přípravkem Empliciti 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů.
- V den, kdy přípravek Empliciti není podáván, ale je naplánovaná dávka dexamethasonu (8. a 22. den třetího a dalších následných cyklů), musí být dexamethason podán perorálně v dávce 40 mg.

Tabulka 1: Rozpis doporučeného dávkování přípravku Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem

Cyklus	28denní cykly 1 a 2				28denní cykly 3+			
Den v cyklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikace	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) intravenózně	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomid (25 mg) perorálně	Dny 1-21				Dny 1-21			
Dexamethason (mg) perorálně	28	28	28	28	28	40	28	40
Den v cyklu	1	8	15	22	1	8	15	22

Další informace o lenalidomidu a dexamethasonu naleznete v příslušných Souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování pro podávání s pomalidomidem a dexamethasonem

Délka jednoho léčebného cyklu je 28 dní, viz tabulka 2 s rozpisem dávkování.

Léčba má pokračovat do progrese onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Doporučená dávka přípravku Emlipiciti je 10 mg/kg intravenózně jednou týdně podávaná 1., 8., 15. a 22. den každého léčebného cyklu prvních dvou cyklů, a poté 20 mg/kg podávaná 1. den každého následujícího léčebného cyklu.

Doporučená dávka pomalidomidu je 4 mg perorálně jednou denně 1.-21. den v opakovaných 28denních cyklech a nejméně 2 hodiny po infuzi přípravku Emlipiciti, je-li podáván týž den.

Podávání dexamethasonu:

- V den, kdy je podán přípravek Emlipiciti, podejte pacientům ≤ 75 let dexamethason 28 mg perorálně v rozmezí 3 až 24 hodin před přípravkem Emlipiciti plus 8 mg intravenózně v rozmezí 45 až 90 minut před přípravkem Emlipiciti a pacientům > 75 let dexamethason 8 mg perorálně v rozmezí 3 až 24 hodin před přípravkem Emlipiciti plus 8 mg intravenózně v rozmezí 45 až 90 minut před přípravkem Emlipiciti.
- V den, kdy přípravek Emlipiciti není podáván, ale je naplánovaná dávka dexamethasonu (8, 15. a 22. den třetího cyklu a dalších následných cyklů), podejte dexamethason perorálně v dávce 40 mg pacientům ≤ 75 let a 20 mg perorálně pacientům > 75 let.

Tabulka 2: Rozpis doporučeného dávkování přípravku Emlipiciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem

Cyklus	28denní cykly 1 a 2				28denní cykly 3+			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Den v cyklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedikace	✓	✓	✓	✓	✓			
Emlipiciti (mg/kg) intravenózně	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) perorálně	Dny 1--21				Dny 1--21			
Dexamethason (mg) intravenózně	8	8	8	8	8			
Dexamethason (mg) perorálně ≤ 75 let	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexamethason (mg) perorálně > 75 let	8	8	8	8	8	20	20	20
Den v cyklu	1	8	15	22	1	8	15	22

Další informace týkající se pomalidomidu a dexamethasonu naleznete v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Pokyny k rychlosti infuze viz níže Způsob podávání.

Opožděné podání, přerušení nebo vysazení dávky

Je-li během léčby zpožděna, přerušena nebo vysazena dávka jednoho léku, může pokračovat léčba ostatními přípravky podle rozpisu. Je-li však odložen nebo vysazen intravenózní dexamethason, musí být podávání přípravku Emlipiciti podloženo klinickým posouzením (např. riziko hypersensitivity) (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Použití přípravku Emlipiciti v indikaci mnohočetného myelomu u pediatrické populace není relevantní.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není úprava dávkování přípravku Emlipiciti nutná (viz bod 5.2). Údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Emlipiciti u pacientů ≥ 85 let jsou velmi omezené.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování přípravku Empliciti není nutná u pacientů s mírnou ($\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min}$), středně závažnou ($\text{CrCl} = 30 - 59 \text{ ml/min}$) a závažnou ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin nebo v konečné fázi onemocnění ledvin vyžadující dialýzu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin [TB] je \leq horní hranice normálu [HHN] a AST je $>$ HHN nebo TB je $<$ 1 až 1,5násobek HHN při jakékoli hodnotě AST), není úprava dávkování přípravku Empliciti nutná. Přípravek Empliciti nebyl studován u pacientů se středně závažnou (TB $>$ 1,5 až 3násobek HHN při jakékoli hodnotě AST) nebo závažnou (TB $>$ 3násobek HHN při jakékoli hodnotě AST) poruchou jater (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Empliciti je určen pouze k intravenóznímu podání.

Rychlost infuze pro přípravek Empliciti 10 mg/kg

Podávání rekonstituovaného a naředěného roztoku musí být zahájeno rychlostí infuze 0,5 ml/min. Je-li infuze dobře snášena, může být její rychlost postupně zvýšena, jak je popsáno v tabulce 3. Maximální rychlost infuze nesmí překročit 5 ml/min.

Tabulka 3: Rychlost infuze pro přípravek Empliciti 10 mg/kg

Cyklus 1, dávka 1		Cyklus 1, dávka 2		Cyklus 1, dávka 3 a 4 a všechny následné cykly
Časový interval	Rychlost	Časový interval	Rychlost	Rychlost
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 touto rychlostí do skončení infuze.

Rychlost infuze pro přípravek Empliciti 20 mg/kg

Podávání rekonstituovaného a naředěného roztoku musí být zahájeno rychlostí infuze 3 ml/min. Je-li infuze dobře snášena, může být její rychlost postupně zvýšena, jak je popsáno v tabulce 4. Maximální rychlost infuze nesmí překročit 5 ml/min.

U pacientů, kteří dosáhli rychlosti 5 ml/min při dávce 10 mg/kg, musí být rychlost snížena na 3 ml/min při první infuzi dávky 20 mg/kg.

Tabulka 4: Rychlost infuze pro přípravek Empliciti 20 mg/kg

Dávka 1		Dávka 2 a všechny následné dávky
Časový interval	Rychlost	Rychlost
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Pokračujte touto rychlostí do skončení infuze.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Před zahájením léčby je nutné se seznámit se souhrny údajů o přípravku pro všechny léčivé přípravky použité v kombinaci s přípravkem Empliciti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce na infuzi

U pacientů používajících elotuzumab byly hlášeny reakce na infuzi (viz bod 4.8).

Před infuzí přípravku Empliciti musí být podána premedikace sestávající z dexamethasonu, H1 blokátoru, H2 blokátoru a paracetamolu (viz bod 4.2 Premedikace). Výskyt reakcí na infuzi byl mnohem vyšší u pacientů, kteří nebyli premedikováni.

Pokud jakýkoli příznak reakce na infuzi dosáhne stupně ≥ 2 musí být infuze přípravku Empliciti přerušena a zavedena vhodná léčebná a podpůrná opatření. Životní funkce musí být monitorovány každých 30 minut po dobu 2 hodin po dokončení infuze přípravku Empliciti. Jakmile se reakce upraví (stupeň ≤ 1), může se znovu zahájit podávání přípravku Empliciti s počáteční rychlostí 0,5 ml/min. Jestliže se příznaky znovu neobjeví, může se rychlost infuze postupně zvyšovat každých 30 minut až do maxima 5 ml/min (viz bod 4.2 Způsob podání).

Velmi závažné reakce na infuzi si mohou vyžádat trvalé ukončení terapie přípravkem Empliciti a neodkladnou léčbu. Pacienti s mírnou nebo středně závažnou reakcí na infuzi mohou dostávat Empliciti při snížené rychlosti infuze a za pečlivého monitorování (viz bod 4.2 Způsob podání).

Podmínky použití léčivých přípravků používaných s přípravkem Empliciti

Přípravek Empliciti se používá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky; proto se na kombinovanou terapii vztahují podmínky použití platné pro tyto léčivé přípravky. Před zahájením léčby je nutné se seznámit se souhrny údajů o přípravku pro všechny léčivé přípravky použité v kombinaci s přípravkem Empliciti.

Infekce

V klinických studiích u pacientů s mnohočetným myelomem byla četnost výskytu všech infekcí, včetně pneumonie, vyšší u pacientů léčených přípravkem Empliciti (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni a infekce se mají zvládat standardní léčbou.

Další primární malignity (second primary malignancies, SPM)

V klinické studii s mnohočetným myelomem, která srovnávala přípravek Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem s léčbou lenalidomidem a dexamethasonem (studie CA204004), byl u pacientů léčených přípravkem Empliciti zaznamenán vyšší výskyt SPM, zejména solidních nádorů a nemelanomových nádorů kůže (viz bod 4.8). Je známo, že SPM jsou spojovány s expozicí lenalidomidu, která byla u pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem delší oproti léčbě lenalidomidem a dexamethasonem. Výskyt hematologických malignit byl stejný v obou léčebných ramenech. Pacienti mají být monitorováni v souvislosti s rizikem rozvoje SPM.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie farmakokinetických interakcí nebyly provedeny. Neočekává se, že by přípravek Empliciti, humanizovaná monoklonální protilátka, byl metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými léčiva metabolizujícími enzymy, a nepředpokládá se, že by inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky ovlivnila farmakokinetiku Empliciti.

Přípravek Empliciti může být detekován elektroforézou sérových proteinů (SPEP) a imunofixačními testy pacientů s myelomem, a mohl by ovlivňovat správnost posouzení odpovědi. Přítomnost elotuzumabu v séru pacienta může způsobit malý vrchol v časně gamma oblasti u SPEP, což je IgG κ u sérové imunofixace. Tato interference může mít dopad na hodnocení kompletní odpovědi a možného relapsu po dosažení kompletní odpovědi u pacientů s IgG kappa myelomovým proteinem.

V případě detekce dalších vrcholů u sérové imunofixace má být vyloučena možnost biklonální gamapatie.

Před zahájením léčby je nutné se seznámit se souhrny údajů o přípravku pro všechny léčivé přípravky použité v kombinaci s přípravkem Empliciti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Přípravek Empliciti nemají užívat ženy, které mohou otěhotnět, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu elotuzumabem. Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci.

Mužští pacienti musí používat účinnou antikoncepci, a to během léčby a ještě 180 dnů po ní, pokud je jejich partnerka těhotná nebo ve fertilním věku a neužívá účinnou antikoncepci.

Těhotenství

S použitím elotuzumabu během těhotenství u člověka nejsou zkušenosti. Elotuzumab se podává v kombinaci s lenalidomidem, který je během těhotenství kontraindikován. Údaje o účinku přípravku na reprodukční toxicitu u zvířat nejsou k dispozici, protože neexistuje adekvátní zvířecí model. Empliciti se nemá podávat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu elotuzumabem.

Před zahájením léčby je nutné se seznámit se souhrny údajů o přípravku pro všechny léčivé přípravky použité v kombinaci s přípravkem Empliciti. Když se Empliciti použije s lenalidomidem nebo pomalidomidem, existuje riziko poškození plodu, včetně závažných život ohrožujících vrozených vad, spojených s těmito látkami, proto je nutné kvůli zabránění těhotenství provádět těhotenské testy a používat antikoncepci. Lenalidomid a pomalidomid jsou přítomny v krvi a spermatu pacientů užívajících léčivo. Informace o nutnosti antikoncepce, přítomnosti látky ve spermatu a přenosu spermatem včetně dalších podrobností naleznete v souhrnu údajů o přípravku. Pacienti používající Empliciti v kombinaci s lenalidomidem nebo pomalidomidem mají dodržovat program prevence těhotenství u lenalidomidu, resp. pomalidomidu.

Kojení

Není známo, zda se elotuzumab vylučuje do mateřského mléka. Elotuzumab se podává v kombinaci s lenalidomidem nebo pomalidomidem, kojení tak má být kvůli užívání lenalidomidu nebo pomalidomidu ukončeno.

Fertilita

Studie k vyhodnocení účinku elotuzumabu na fertilitu nebyly provedeny. Proto účinek elotuzumabu na mužskou a ženskou plodnost není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podle hlášených nežádoucích účinků se neočekává, že by přípravek Empliciti ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům s reakcí na infuzi se nedoporučuje řídit a obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní data elotuzumabu byla hodnocena na základě údajů ze 8 klinických studií o celkovém počtu 682 pacientů s mnohočetným myelomem, léčených elotuzumabem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (451 pacientů), bortezomibem a dexamethasonem (103 pacientů) nebo pomalidomidem a dexamethasonem (128 pacientů). Většina nežádoucích účinků byla mírného až středně závažného stupně (stupeň 1 nebo 2).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout během léčby elotuzumabem, je pneumonie.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytující se u > 10 % pacientů) při léčbě elotuzumabem byly reakce spojené s infuzí, průjem, herpes zoster, nazofaryngitida, kašel, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, lymfopenie a snížená hmotnost.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u 682 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni elotuzumabem v 8 klinických studiích, jsou uvedeny v tabulce 5.

Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem Empliciti

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Celková frekvence	Frekvence stupně 3/4
<i>Infekce a infestace</i>	Herpes zoster ^a	Časté	Méně časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté	Nebyly hlášeny
	Pneumonie ^b	Velmi časté	Časté
	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	Časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Lymfopenie ^c	Velmi časté	Časté
	Leukopenie	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Anafylaktická reakce	Méně časté	Méně časté
	Hypersenzitivita	Časté	Méně časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Změněná nálada	Časté	Nebyly hlášeny
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Velmi časté	Méně časté
	Hypoestezie	Časté	Méně časté
<i>Cévní poruchy</i>	Trombóza hlubokých žil	Časté	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Kašel ^d	Velmi časté	Méně časté
	Orofaryngeální bolest	Časté	Nebyly hlášeny
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem	Velmi časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Noční pocení	Časté	Nebyly hlášeny
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest na hrudi	Časté	Časté
	Únava	Velmi časté	Časté
	Horečka	Velmi časté	Časté
<i>Vyšetření</i>	Snížená hmotnost	Velmi časté	Méně časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Reakce spojené s infuzí	Časté	Méně časté

^a Termín herpes zoster je shrnutím těchto termínů: herpes zoster, orální herpes a infekce způsobená herpetickými viry.

^b Termín pneumonie je shrnutím těchto termínů: pneumonie, atypická pneumonie, bronchopneumonie, lobární pneumonie, bakteriální pneumonie, mykotická pneumonie, chřipková pneumonie a pneumokoková pneumonie.

^c Termín lymfopenie zahrnuje tyto termíny: lymfopenie a snížený počet lymfocytů.

^d Termín kašel zahrnuje tyto termíny: kašel, produktivní kašel a syndrom kašle horních cest dýchacích.

Výskyt nežádoucích účinků, vztažený k expozici (všechny stupně a stupeň 3/4) ve studii CA204004, klinické studii pacientů s mnohočetným myelomem, srovnávající léčbu přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (n = 318) s léčbou lenalidomidem a dexamethasonem (n = 317), jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Studie CA204004 Výskyt nežádoucích účinků, vztažený k expozici u pacientů léčených přípravkem Empliciti vs pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem [zahrnut vícenásobný výskyt u všech léčených pacientů]

	Empliciti + lenalidomid a dexamethason n = 318				Lenalidomid a dexamethason n = 317			
	Všechny stupně		Stupeň 3/4		Všechny stupně		Stupeň 3/4	
Nežádoucí účinek	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacient roků)	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacient roků)	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacient roků)	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacient roků)
Průjem	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Horečka	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
Kašel ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nazofaryngitida	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infekce horních cest dýchacích	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymfopenie ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Bolest hlavy	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonie ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopenie	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
Orofaryngeální bolest	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Snížená hmotnost	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Noční pocení	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Bolest na hrudi	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Trombóza hlubokých žil	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypoestezie	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Změněná nálada	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Hypersenzitivita	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Termín kašel zahrnuje tyto termíny: kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních cest dýchacích.

^b Termín lymfopenie zahrnuje tyto termíny: lymfopenie a snížený počet lymfocytů.

^c Termín pneumonie je shrnutím těchto termínů: pneumonie, atypická pneumonie, bronchopneumonie, lobární pneumonie, bakteriální pneumonie, mykotická pneumonie, chřipková pneumonie a pneumokoková pneumonie.

^d Termín herpes zoster je shrnutím těchto termínů: herpes zoster, orální herpes a infekce způsobená herpetickými viry.

Výskyt nežádoucích účinků, vztažený k expozici (všechny stupně a stupeň 3/4) v klinické studii CA204125 u pacientů s mnohočetným myelomem, srovnávající léčbu přípravkem Empliciti v

kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (n = 60) s léčbou pomalidomidem a dexamethasonem (n = 55), jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Studie CA104125 Výskyt nežádoucích účinků, vztažený k expozici u pacientů léčených přípravkem Empliciti vs pacientů léčených pomalidomidem a dexamethasonem [zahrnut vícenásobný výskyt u všech léčených pacientů]

	Empliciti + Pomalidomid a Dexamethason n = 60				Pomalidomid a Dexamethason n = 55			
	Všechny stupně		Stupeň 3/4		Všechny stupně		Stupeň 3/4	
Nežádoucí účinek	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacientů roků)	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacientů roků)	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacientů roků)	Počet příhod	Frekvence (četnost výskytu /100 pacientů roků)
Kašel ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nazofaryngitida	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infekce horních cest dýchacích	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopenie	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymfopenie ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonie ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reakce spojené s infuzí	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Bolest na hrudi	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Noční pocení	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypoestezie	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Změněná nálada	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Termín kašel zahrnuje tyto termíny: kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních cest dýchacích.

^b Termín lymfopenie zahrnuje tyto termíny: lymfopenie a snížený počet lymfocytů.

^c Termín pneumonie je shrnutím těchto termínů: pneumonie, atypická pneumonie, bronchopneumonie, lobární pneumonie, bakteriální pneumonie, mykotická pneumonie, chřipková pneumonie a pneumokoková pneumonie.

^d Termín herpes zoster je shrnutím těchto termínů: herpes zoster, orální herpes, infekce způsobená herpetickými viry a oční herpes zoster.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce na infuzi

V klinických studiích pacientů s mnohočetným myelomem byly reakce na infuzi hlášené u přibližně 10 % premedikovaných pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (n = 318) a u 3 % premedikovaných pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (n = 60) (viz bod 4.4). Výskyt mírných nebo středně závažných reakcí na infuzi byl > 50 % u pacientů, kteří nebyli premedikováni. Všechny hlášené reakce na infuzi byly stupně ≤ 3. Reakce na infuzi stupně 3 se vyskytla u 1 % pacientů. Ve studii CA204004 zahrnovaly nejčastější příznaky reakce na infuzi horečku, zimnici a hypertenzi. U pěti procent (5 %) pacientů bylo nutné kvůli reakci na infuzi přerušit podávání přípravku Empliciti po střední dobu 25 minut, a 1 % pacientů léčbu kvůli reakcím na infuzi ukončilo. Z pacientů, kteří prodělali reakci na

infuzi, 70 % (23/33) mělo reakci při podání první dávky. Ve studii CA204125 se všechny hlášené reakce na infuzi objevily během prvního léčebného cyklu a byly stupně ≤ 2 .

Infekce

Četnost výskytu infekce, včetně pneumonie, byla vyšší při léčbě přípravkem Empliciti, než v kontrolní skupině (viz bod 4.4). V klinické studii pacientů s mnohočetným myelomem (CA204004) byly infekce hlášeny u 81,4 % pacientů v rameni Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (n = 318) a u 74,4 % pacientů v rameni s lenalidomidem a dexamethasonem (n = 317). Infekce stupně 3-4 byly zaznamenány u 28 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, u 24,3 % pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem. Fatální infekce nebyly časté a byly hlášeny u 2,5 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem a u 2,2 % s lenalidomidem a dexamethasonem. Četnost výskytu pneumonie byla vyšší v rameni Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem oproti rameni lenalidomid s dexamethasonem s hlášenými případy 15,1 % vs. 11,7 %, s fatálními důsledky 0,6 % vs. 0 %.

V klinické studii pacientů s mnohočetným myelomem (CA204125) byly infekce hlášeny u 65 % pacientů v rameni Empliciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (n = 60) a u 65,5 % pacientů v rameni s pomalidomidem a dexamethasonem (n = 55). Infekce stupně 3-4 byly zaznamenány u 13,3 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem, u 21,8 % pacientů léčených pomalidomidem a dexamethasonem. Fatální infekce (stupně 5) byly hlášeny u 5 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem a u 3,6 % pacientů léčených pomalidomidem a dexamethasonem.

Další primární malignity (SPM - Second Primary Malignancies)

Četnost výskytu SPM byla vyšší při léčbě přípravkem Empliciti, než v kontrolní skupině (viz bod 4.4). V klinické studii pacientů s mnohočetným myelomem (CA204004) byly invazivní SPM pozorovány u 6,9 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (n = 318) a u 4,1 % pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem (n = 317). Je známo, že další primární malignity jsou spojeny s expozicí lenalidomidu, která byla delší u pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem vs. lenalidomid a dexamethason. Výskyt hematologických malignit byl stejný u obou léčebných ramen (1,6 %). Solidní tumory byly hlášeny u 2,5 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, a u 1,9 % pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem. Nemelanomové nádory kůže byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, a u 1,6 % pacientů s lenalidomidem a dexamethasonem.

V klinické studii CA204125 nebyly pozorovány žádné SPM u pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (n = 60) a 1 (1,8 %) byla pozorována u pacientů léčených pomalidomidem a dexamethasonem (n = 55).

Trombóza hlubokých žil

V klinické studii u pacientů s mnohočetným myelomem (CA204004) byly hluboké žilní trombózy hlášeny u 7,2 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (n = 318) a u 3,8 % pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem (n = 317). U pacientů léčených současně aspirinem byly hluboké žilní trombózy hlášeny u 4,1 % pacientů léčených přípravkem Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (E-Ld) a u 1,4 % pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem (Ld). Hodnoty hluboké žilní trombózy pozorované napříč léčebnými rameny byly podobné u pacientů, kteří dostávali profylaxi s nízkou molekulovou hmotností heparinu (2,2 % v obou léčebných ramenech), a pacientů, kteří dostávali antagonisty vitamínu K (0 % v rameni E-Ld a 6,7 % v rameni LD).

Imunogenicita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, existuje potenciál pro imunogenicitu k Empliciti. Z 390 pacientů léčených přípravkem Empliciti ve čtyřech klinických studiích, a u nichž byla hodnocena přítomnost protilátek proti léku, u 72 pacientů (18,5 %) hodnocených elektrochemiluminescenčním testem (ECL) byla zjištěna pozitivita na přítomnost protilátek proti

přípravku vzniklých v úvodní fázi léčby. Ve studii CA204004 byly neutralizující protilátky zjištěny u 19 z 299 pacientů. U většiny pacientů se imunogenicita vyskytla na počátku léčby a byla přechodná, s ústupem po 2 až 4 měsících. Na základě výsledků populační farmakokinetiky a analýzy odpovědi na expozici přípravku nebyla zjištěna jasná příčinná souvislost mezi změnami profilů farmakokinetiky, účinnosti a toxicity a vznikem protilátek proti přípravku.

Ve studii CA204125 z 53 pacientů léčených přípravkem Empliciti a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti přípravku byla u 19 pacientů (36 %) zjištěna pozitivita na léčbou vyvolané protilátky proti přípravku pomocí testu ECL, z toho 1 pacient byl zjištěn trvale pozitivní. U těchto 19 pacientů se protilátky proti přípravku objevily během prvních 2 měsíců od zahájení léčby přípravkem Empliciti. Protilátky proti přípravku vymizely do 2 až 3 měsíců u 18 (95 %) z těchto 19 pacientů. Neutralizační protilátky byly zjištěny u 2 z 53 pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U jednoho pacienta bylo hlášeno předávkování dávkou 23,3 mg/kg elotuzumabu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem. Pacient neměl žádné příznaky, nevyžadoval žádnou léčbu kvůli předávkování a mohl pokračovat v terapii elotuzumabem.

V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonální protilátky ATC kód: L01XC23

Mechanismus účinku

Elotuzumab je imunostimulační humanizovaná, IgG1 monoklonální protilátka, která je specificky zaměřena na protein SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7). SLAMF7 je silně exprimován na buňkách mnohočetného myelomu nezávisle na cytogenetických abnormalitách. SLAMF7 je také exprimován na buňkách přirozených zabíječů (natural killer cells NK), na normálních plazmatických buňkách a dalších imunitních buňkách včetně některých subsetů T buněk, monocytů, B buněk, makrofágů a pDC (plazmocytoidních dendritických buněk), ale nevyskytuje se na buňkách normálních solidních tkání nebo hematopoetických kmenových buňkách.

Elotuzumab přímo aktivuje přirozené zabíječe jak cestou SLAMF7, tak přes Fc receptory, a tím zvyšuje anti-myelomovou aktivitu *in vitro*. Elotuzumab je také zaměřen na SLAMF7 na myelomových buňkách a přes interakce s Fc receptory na specifické imunitní buňky, čímž podporuje zabíjení myelomových buněk přes mechanismus na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (antibody-dependent cellular cytotoxicity ADCC) zprostředkované NK buňkami a přes mechanismus na protilátkách závislé buněčné fagocytózy (antibody-dependent cellular phagocytosis ADCP) zprostředkované makrofágy. V neklinických modelech elotuzumab prokázal synergickou aktivitu v kombinaci s lenalidomidem, pomalidomidem nebo bortezomibem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (studie CA204004)

Byla provedena randomizovaná, otevřená studie CA204004 k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Empliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (E-Id) u pacientů s

mnohočetným myelomem, kteří podstoupili jednu až tři přechozí terapie. Všichni pacienti měli po své poslední terapii dokumentovanou progresi. Byli vyloučeni pacienti refrakterní na lenalidomid a 6 % pacientů mělo předchozí léčbu lenalidomidem. Pacienti se museli po transplantaci zotavovat nejméně 12 týdnů před autologní transplantací kmenových buněk (SCT) a 16 týdnů po alogenní SCT. Z této studie byli vyřazeni pacienti s amyloidózou srdce nebo s plazmatickými buňkami leukemie.

Pacienti vhodní do studie byli randomizováni v poměru 1:1 k používání buď přípravku Emlipicit v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo lenalidomidu s dexamethasonem (Ld). Léčba byla podávána ve 4týdenních cyklech dokud onemocnění progredovalo nebo do vzniku nepříjemné toxicity. Elotuzumab 10 mg/kg byl podáván intravenózně každý týden v prvních dvou cyklech a dále každé 2 týdny. Před infuzí přípravku Emlipicit byl dexamethason podáván v rozdělené dávce: perorální dávka 28 mg a intravenózní dávka 8 mg. V kontrolní skupině a v týdnech bez Emlipicit byl dexamethason 40 mg podáván v jediné perorální dávce jednou týdně. Lenalidomid 25 mg se užíval perorálně jednou denně po první 3 týdny každého cyklu. Hodnocení nádorové odpovědi se provádělo každé 4 týdny.

K léčbě bylo randomizováno celkem 646 pacientů: 321 k léčbě Emlipicit v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem a 325 k léčbě lenalidomidem s dexamethasonem.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými rameny dobře vyváženy. Medián věku byl 66 let (rozpětí 37 až 91); 57 % pacientů bylo starších než 65 let; 60 % pacientů byli muži; běloši tvořili 84 % studijní populace, Asiaté 10 % a černoši 4 %. Stadium International Staging System (ISS) bylo I u 43 %, II u 32 % a III u 21 % pacientů. Vysoce rizikové cytogenetické kategorie del17p a t(4;14) byly přítomny u 32 % a 9 % pacientů. Medián počtu předchozích terapií byl 2. Třicet pět procent (35 %) pacientů bylo refrakterních (progrese během nebo do 60 dní od poslední terapie) a 65 % relabujících (progrese po 60 dnech od poslední terapie). Předchozí terapie zahrnovaly: transplantaci kmenových buněk (55 %), bortezomib (70 %), melfalan (65 %), thalidomid (48 %) a lenalidomid (6 %).

Primární cíle této studie, přežití bez progrese (PFS), hodnocené pomocí poměru rizik, a míra celkové odpovědi (ORR) byly stanoveny na základě zaslepeného hodnocení Nezávislou kontrolní komisí (Independent Review Committee - IRC). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 1. Medián počtu léčebných cyklů byl 19 pro rameno s Emlipicit a 14 pro referenční rameno.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti studie CA204004

	E-Ld n = 321	Ld n = 325
PFS (ITT)		
poměr rizik [97,61% CI]	0,68 [0,55; 0,85]	
p-hodnota ^a stratifikovaného log-rank testu	0,0001	
míra dosažení PFS po 1 roce (%) [95% CI]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
míra dosažení PFS po 2 roce (%) [95% CI]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
míra dosažení PFS po 3 letech ^b (%) [95% CI]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
medián PFS v měsících [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Odpověď		
celková léčebná odpověď (ORR) ^c n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-hodnota ^d	0,0002	
kompletní odpověď (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
částečná odpověď (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
kombinované odpovědi (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Celkové přežití^g		
poměr rizik [95% CI]	0,77 [0,61; 0,97]	
p-hodnota stratifikovaného log-rank testu	0,0257 ^h	
medián OS v měsících [95% CI]	43,7 [40,34; NE]	39,6 [33,25; NE]

^a p-hodnota založená na log-rank testu stratifikovaném podle B2 mikroglobulinů (<3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l), podle počtu předchozích linií terapie (1 vs. 2 nebo 3), a podle předchozích imunomodulačních terapií (žádná vs. předchozí samotný thalidomid vs. ostatní).

^b Předspecifikovaná analýza tříleté míry PFS byla provedena na základě minimální sledovací doby 33 měsíců.

^c Kritéria Evropské skupiny pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT).

^d p-hodnota založená na Cochran-Mantel-Haenzel chi-kvadrátovém testu stratifikovaném podle B2 mikroglobulinů (<3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l), podle počtu předchozích linií terapie (1 vs. 2 nebo 3), a podle předchozích imunomodulačních terapií (žádná vs. předchozí samotný thalidomid vs. ostatní).

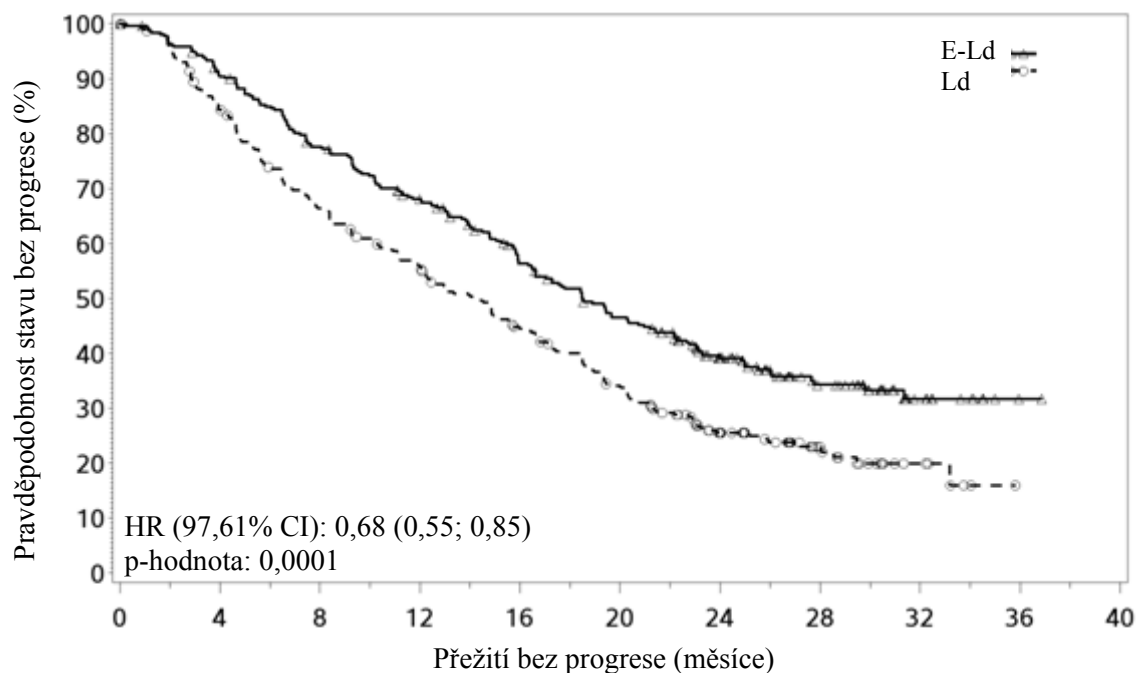
^e Kompletní odpověď (CR) + stringentní kompletní odpověď (sCR).

^f Výskyt kompletní odpovědi ve skupině Emlipicitu může být vzhledem k interferenci monoklonální protilátky elotuzumabu v imunofixačním testu a elektroforéze sérových proteinů podhodnoceno.

^g Předspecifikovaná průběžná analýza OS byla provedena na základě minimální sledovací doby 35,4 měsíců.

^h Průběžná analýza OS nevyhověla protokolem stanovené hranici pro předčasné zastavení kvůli OS (p ≤ 0,014).

Obrázek 1: Studie CA204004 Přežití bez progresce



Počet subjektů s rizikem

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

Pozorované zlepšení PFS bylo konzistentní napříč podskupinami bez ohledu na věk (< 65 versus ≥ 65), rizikový stav, přítomnost nebo absenci cytogenetických kategorií del 17p nebo t(4;14), stadium ISS, počet předchozích terapií, předchozí imunomodulační expozici, předchozí expozici bortezomibu, relaps nebo refrakteritu a funkci ledvin, jak ukazuje tabulka 9.

Tabulka 9: Studie CA204004 Výsledky účinnosti dle podskupin

Popis podskupiny	E-Ld n = 321 Medián PFS v měsících [95% CI]	Ld n = 325 Medián PFS v měsících [95% CI]	HR [95% CI]
Věk			
< 65 let	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 let	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Rizikové faktory			
Vysoké riziko	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Standardní riziko	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Cytogenetická kategorie			
Přítomnost del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Absence del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Přítomnost t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Absence t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Stadium ISS			
I	22,2 [17,8; 31,3]	16,4 [14,5; 18,6]	0,61 [0,45; 0,83]
II	15,9 [9,5; 23,1]	12,9 [11,1; 18,5]	0,83 [0,60; 1,16]
III	14,0 [9,3; 17,3]	7,4 [5,6; 11,7]	0,70 [0,48; 1,04]

Předchozí terapie

Linie předchozí léčby = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Linie předchozí léčby = 2 nebo 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Předchozí expozice thalidomidu	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Bez předchozí imunomodulační expozice	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Předchozí expozice bortezomibu	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Bez předchozí expozice bortezomibu	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]

Odpověď na léčbu

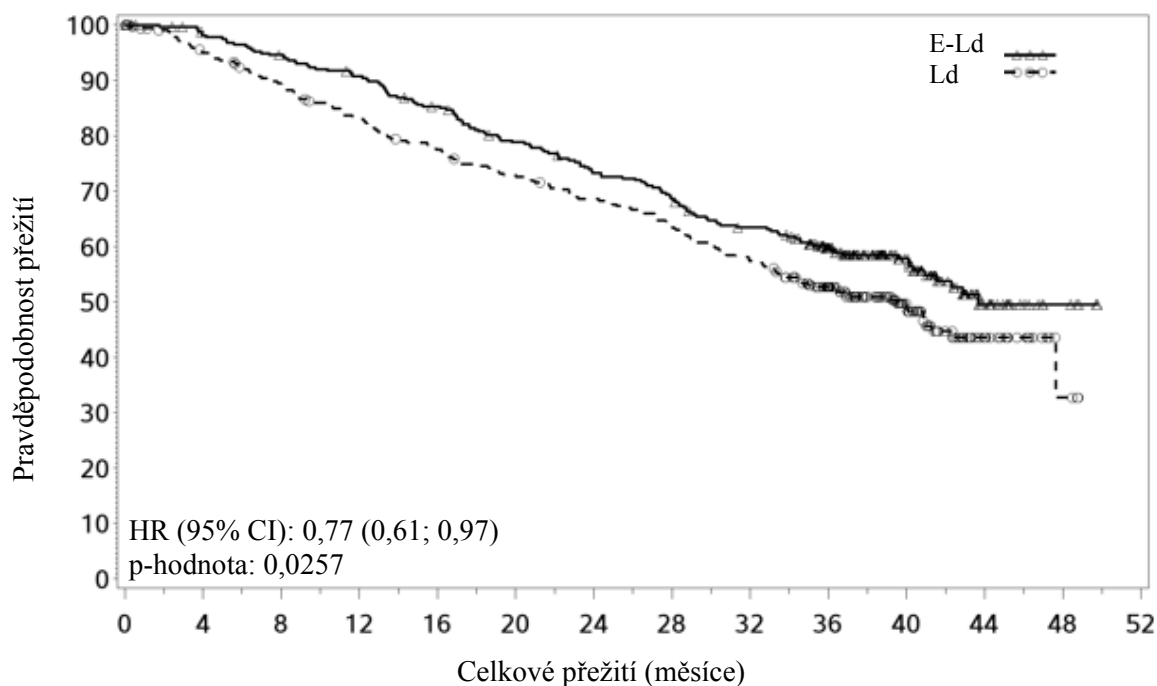
Relabující	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refrakterní	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]

Renální funkce

Výchozí CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Výchozí CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Roční, dvouleté a tříleté hodnoty celkového přežití pro Emlliciti v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem byly 91 %, 73 % a 60 %, oproti 83 %, 69 % a 53 % pro lenalidomid a dexamethason (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Studie CA204004 Celkové přežití



Počet subjektů s rizikem

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

Emlciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (studie CA204125)

Studie CA204125 je randomizovaná, otevřená studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Emlciti v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (E-Pd) u pacientů s refrakterním nebo relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu (PI) a u kterých onemocnění progredovalo během nebo do 60 dnů od jejich poslední terapie. Pacienti byli refrakterní, pokud progredovali během nebo do

60 dnů léčby lenalidomidem a PI a během nebo do 60 dnů po jejich poslední léčbě, nebo relabovali a byli refrakterní, pokud dosáhli alespoň částečné odpovědi na předchozí léčbu lenalidomidem a PI, ale progredovali během 6 měsíců a po dokončení jejich poslední léčby se u nich během nebo do 60 dnů vyvinulo progresivní onemocnění. Z klinických studií s E-Pd byli vyloučeni pacienti s periferní neuropatií stupně 2 nebo vyšším.

Celkově 117 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k léčbě: 60 k elotuzumabu v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (E-Pd) a 57 k pomalidomidu s dexamethasonem (Pd). Léčba byla podávána ve 4týdenních cyklech (28denní cyklus), dokud onemocnění neprogredovalo nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Elotuzumab 10 mg/kg byl podáván intravenózně každý týden v prvních dvou cyklech a poté 20 mg/kg každé 4 týdny.

Dexamethason byl podáván 1., 8., 15. a 22. den každého cyklu. V týdnech, kdy byla podávána infuze Empliciti, byl dexamethason podáván před přípravkem Empliciti v rozdělené dávce: u pacientů ≤ 75 let v perorální dávce 28 mg a intravenózní dávce 8 mg, u pacientů > 75 let v perorální dávce 8 mg a v intravenózní dávce 8 mg. V týdnech bez infuze Empliciti a v kontrolní skupině byl dexamethason podáván u pacientů ≤ 75 let v perorální dávce 40 mg a u pacientů > 75 let v perorální dávce 20 mg. Hodnocení nádorové odpovědi se provádělo každé 4 týdny.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými rameny dobře vyváženy. Medián věku byl 67 let (rozpětí 36 až 81); 62 % pacientů bylo starších než 65 let; 57 % pacientů byli muži; běloši tvořili 77 % studijní populace, Asiaté 21 % a afroameričané 1 %. Stadium International Staging System (ISS) bylo I u 50 %, II u 38 % a III u 12 % pacientů. Chromozomální abnormality del(17p), t(4;14) a t(14;16) zjištěné metodou FISH byly přítomny u 5 %, 11 %, resp. 7 % pacientů. Jedenáct (9,4 %) pacientů mělo myelom s vysokým stupněm rizika. Medián počtu předchozích terapií byl 3. Osmdesát sedm procent (87 %) pacientů bylo refrakterních k lenalidomidu, 80 % refrakterních k PI a 70 % bylo refrakterních jak k lenalidomidu, tak k PI. Předchozí terapie zahrnovaly transplantaci kmenových buněk (55 %), bortezomib (100 %), lenalidomid (99 %), cyklofosfamid (66 %), melfalan (63 %), carfilzomib (21 %), ixazomib (6 %) a daratumumab (3 %).

Medián počtu léčebných cyklů byl 9 v E-Pd rameni a 5 v Pd rameni.

Primárním cílovým parametrem této studie bylo PFS hodnocené zkoušejícím dle modifikovaných kritérií International Myeloma Working Group (IMWG). Medián PFS dle ITT byl 10,25 měsíců (95% CI: 5,59, NE) v rameni E-Pd a 4,67 měsíců (95% CI: 2,83, 7,16) v rameni Pd. PFS a ORR byly také hodnoceny IRC.

Výsledky PFS dle zkoušejícího a IRC jsou shrnuty v tabulce 10 (minimální následné sledování 9,1 měsíců). Kaplan-Meierova křivka pro PFS dle zkoušejícího je uvedena na obrázku 3.

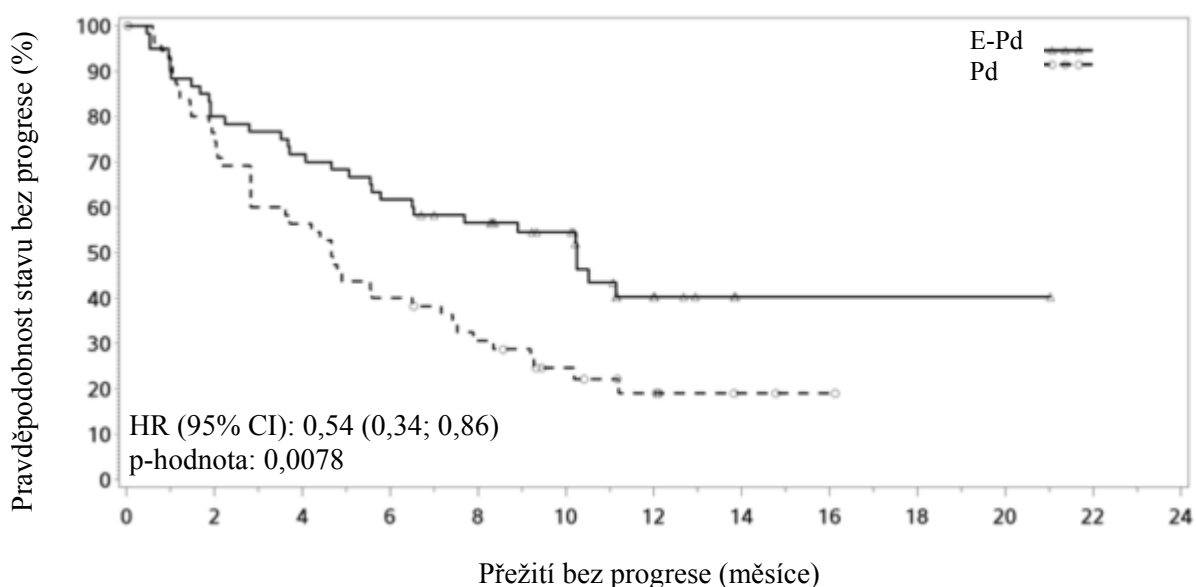
Tabulka 10: Studie CA204125 Výsledky účinnosti

	Hodnoceno zkoušejícím		Hodnoceno IRC ^f	
	E-Pd n = 60	Pd n = 57	E-Pd n = 60	Pd n = 57
PFS (ITT)				
Poměr rizik [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
p-hodnota stratifikovaného log rank testu ^a	0,0078		0,0043	
medián PFS v měsících [95% CI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Odpověď				
celková odpověď (ORR) ^b n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
p-hodnota ^c	0,0029		0,0002	

kompletní odpověď (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
velmi dobrá částečná odpověď, (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
částečná odpověď (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
kombinované odpovědi (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

- ^a p-hodnota založená na log-rank testu stratifikovaném podle stadia nemoci v době zahájení studie (International Staging System I-II vs. III) a podle počtu předchozích linií terapie (2-3 vs. ≥ 4) v randomizaci.
- ^b modifikovaná kritéria International Myeloma Working Group (IMWG).
- ^c p-hodnota založená na Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrátovém testu stratifikovaném podle stadia nemoci v době zahájení studie (International Staging System I-II vs. III) a podle počtu předchozích linií terapie (2-3 vs. ≥ 4) v randomizaci.
- ^d Kompletní odpověď (CR) + stringentní kompletní odpověď (sCR).
- ^e Výskyt kompletní odpovědi ve skupině Empliciti může být vzhledem k interferenci monoklonální protilátky elotuzumabu v imunofixačním testu a elektroforéze sérových proteinů podhodnocen.
- ^f IRC hodnocení bylo provedeno post-hoc.

Obrázek 3: Studie CA204125 Přežití bez progresu dle zkoušejícího



Počet subjektů s rizikem

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

Hodnocení PFS ITT dle zkoušejícího bylo provedeno v několika podskupinách zahrnujících věk (< 65 versus ≥ 65), rasu, stádium ISS, počet předchozích terapií, transplantaci, kategorii rizika, ECOG status, clearance kreatininu a cytogenetické abnormality. Bez ohledu na hodnocenou podskupinu, bylo PFS obecně konzistentní s pozorovanou ITT populací pro léčebné skupiny. Nicméně výsledky by měly být brány obezřetně, jelikož hodnocení konzistence účinku v rámci různých podskupin bylo omezeno limitovaným počtem pacientů zařazených do jednotlivých podskupin.

Celkové přežití (OS) bylo klíčovým sekundárním cílovým parametrem studie. Údaje OS průzkumné analýzy nebyly v době ukončení sběru dat (29. listopadu 2018) s minimálním následným sledováním 18,3 měsíců úplné. Celkem 40 (67 %) pacientů bylo naživu v E-Pd rameni a 29 (51 %) v Pd rameni. Medián OS nebyl dosažen u E-Pd léčebné skupiny. Poměr rizik a 95% CI byly 0,54 (0,30; 0,96).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v léčbě mnohočetného myelomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) elotuzumabu byla sledována u pacientů s mnohočetným myelomem. Elotuzumab vykazuje nelineární PK s poklesem clearance se zvýšením dávky v rozmezí 0,5-20 mg/kg.

Absorpce

Elotuzumab se podává intravenózně a jeho biologická dostupnost je tedy okamžitá a úplná.

Distribuce

Geometrický průměrný objem distribuce elotuzumabu v doporučeném režimu dávkování v kombinaci s lenalidomidem/dexamethasonem nebo pomalidomidem/dexamethasonem je v rovnovážném stavu 5,7 l (CV: 23 %), resp. 5,6 l (CV: 21 %).

Biotransformace

Metabolismus elotuzumabu nebyl popsán. Předpokládá se, že elotuzumab jako IgG monoklonální protilátka je odbouráván katabolickými cestami na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Geometrická průměrná celková clearance elotuzumabu v dávce 10 mg/kg (v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem) je v rovnovážném stavu 0,194 l/den (CV: 62,9%). Při vysazení elotuzumabu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem se koncentrace elotuzumabu do 3 měsíců sníží na přibližně 3 % předpokládané maximální sérové koncentrace v ustáleném stavu (přibližně 97% odstranění, stanoveno dle 5násobku poločasu).

Zvláštní populace

Podle populační PK analýzy využívající údaje od 440 pacientů se clearance elotuzumabu zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností, což podporuje dávkování podle hmotnosti. Populační PK analýza naznačila, že na clearance elotuzumabu nemají žádný klinicky důležitý vliv tyto faktory: věk, pohlaví, rasa, výchozí LDH, albumin, porucha funkce ledvin, mírná porucha funkce jater a společné podání s lenalidomidem/dexamethasonem nebo pomalidomidem/dexamethasonem. Target-mediated clearance elotuzumabu se zvyšovala s vyššími koncentracemi sérového M-proteinu.

Porucha funkce ledvin

Otevřená studie (CA204007) hodnotila farmakokinetiku elotuzumabu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikované podle hodnot CrCl). Vliv renální poruchy na farmakokinetiku elotuzumabu byl hodnocen u pacientů s normální funkcí ledvin (CrCl > 90 ml/min; n = 8), závažnou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu (CrCl < 30 ml/min; n = 9), nebo konečnou fází renálního onemocnění, vyžadující dialýzu (CrCl < 30 ml/min; n = 9). Mezi pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (s dialýzou i bez dialýzy) a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Empliciti je IgG1 monoklonální protilátka, která je primárně odstraňována katabolickou cestou. Není tedy pravděpodobné, že by porucha funkce jater měla vliv na jeho vylučování. Vliv poruchy funkce jater na clearance Empliciti byl hodnocen populační PK analýzou u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin [TB] ≤ horní hranice normálu [HHN] a AST > HHN nebo TB < 1 až 1,5násobek HHN a jakákoli hodnota AST; n = 33). Mezi pacienty s mírnou poruchou funkce jater a pacienty s normální funkcí jater nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance Empliciti. Elotuzumab nebyl studován u pacientů se středně těžkou (TB > 1,5 až 3násobek HHN při jakékoli hodnotě AST) nebo těžkou (TB > 3násobek HHN při jakékoli hodnotě AST) poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elotuzumab rozeznává pouze humánní protein SLAMF7. Protože elotuzumab nerozeznává nehumánní formy proteinů SLAMF7, jsou bezpečnostní data *in vivo* ze studií na zvířatech irelevantní. Stejně tak nejsou k dispozici údaje o karcinogenitě elotuzumabu u zvířat, a nebyly provedeny ani studie fertility a embrya fetální toxicity. Neklinické bezpečnostní informace primárně sestávají z omezených studií s lidskými buňkami/tkáněmi *in vitro*, kde nebyly identifikovány žádné bezpečnostní nálezy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Po rekonstituci a naředění

Rekonstituovaný roztok se má okamžitě přenést z injekční lahvičky do infuzního vaku.

Chemická a fyzikální in-use stabilita rekonstituovaného a naředěného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C - 8 °C a za podmínky ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok pro infuzi použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání infuze před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla překročit 24 hodin při 2 °C - 8 °C za podmínky ochrany před světlem. Nezmrazujte rekonstituovaný nebo naředěný roztok. Roztok pro infuzi se smí uchovávat maximálně 8 hodin z celkových 24 hodin při 20 °C - 25 °C a pokojovém osvětlení. Do této 8hodinové doby se započítává doba podávání přípravku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml skleněná injekční lahvička třídy I, uzavřená šedivou butylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s polypropylénovým odtrhacím víčkem, obsahující 300 mg nebo 400 mg elotuzumabu. Barva odtrhacího víčka je slonovinová u 300 mg a modrá u 400 mg.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Výpočet dávky

Podle pacientovy hmotnosti vypočtete dávku (mg) a určete počet lahviček potřebných pro dávku (10 mg/kg nebo 20 mg/kg. Pro přípravu celé dávky pro pacienta může být zapotřebí více než jedna lahvička přípravku Empliciti.

- Celková dávka elotuzumabu v mg rovná se tělesná hmotnost pacienta v kg vynásobená dávkou elotuzumabu (10 nebo 20 mg/kg, viz bod 4.2).

Rekonstituce injekčních lahviček

Asepticky rekonstituujte obsah lahvičky přípravku Empliciti stříkačkou přiměřené velikosti s jehlou velikosti 18 nebo menší, jak je uvedeno v tabulce 12. Při přidávání vody na injekci může být pociťován mírný zpětný tlak, což se považuje za normální.

Tabulka 12: Pokyny k rekonstituci

Síla	Množství vody na injekci, potřebné k rekonstituci	Konečný objem rekonstituovaného přípravku Empliciti v lahvičce (včetně objemu pevné sušiny)	Koncentrace po rekonstituci
300 mg lahvička	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
400 mg lahvička	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Držte lahvičku svisle a otáčením lahvičkou rozviřte roztok, aby se rozpustila lyofilizovaná sušina. Pak několikrát převraťte lahvičku, aby se rozpustil všechny prášek, který mohl zůstat v horní části lahvičky nebo na zátku. Promíchejte opatrně, NEPROTŘEPÁVEJTE. Lyofilizovaný prášek by se měl rozpustit do 10 minut.

Když se zcela rozpustí zbylé pevné částice, nechte rekonstituovaný roztok stát 5 až 10 minut. Rekonstituovaný roztok je bezbarvý až nažloutlý, čirý až silně opalizující. Před podáním má být přípravek Empliciti vizuálně zkontrolován, zda v něm nejsou částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jestliže zpozorujete částice nebo změnu barvy, roztok zlikvidujte.

Příprava infuzního roztoku

Rekonstituovaný roztok musí být naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v injekčním roztoku 5% glukózy, aby byla zajištěna finální koncentrace infuze v rozmezí od 1 mg/ml do 6 mg/ml. Objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku 5% glukózy je třeba přizpůsobit tak, aby nepřesáhl hodnoty 5 ml/kg tělesné hmotnosti pacienta u jakékoliv použité dávky přípravku Empliciti.

Vypočtete objem (ml) rozpouštědla (buď injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku 5% glukózy) potřebného pro přípravu infuzního roztoku pro pacienta.

Odeberte z lahvičky potřebné množství pro vypočtenou dávku, a to maximálně 16 ml ze 400 mg lahvičky a 12 ml z 300 mg lahvičky. Každá injekční lahvička obsahuje větší množství roztoku, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem.

Přeneste odebrané objemy ze všech potřebných injekčních lahviček podle vypočtené dávky pro tohoto pacienta do infuzního vaku z polyvinylchloridu nebo polyolefinu obsahujícího vypočtený objem rozpouštědla. Jemně promíchejte infuzi manuální rotací. Neprotřepávejte.

Přípravek Empliciti je určen pouze na jedno použití. Zlikvidujte veškeré nepoužité množství v lahvičce.

Podání

Celá infuze přípravku Empliciti má být podána infuzní soupravou se sterilním, nepyrogeenním, filtrem s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2–1,2 µm) s použitím automatické infuzní pumpy.

Infuze přípravku Empliciti je kompatibilní s:

- PVC a polyolefinovými vaky
- infuzními sety z PVC
- polyétersulfonovými a nylonovými in-line filtry s velikostí pórů 0,2 µm až 1,2 µm.

Infuze Empliciti má být zahájena rychlostí 0,5 ml/min pro dávku 10 mg/kg a 3 ml/min pro dávku 20 mg/kg. Je-li infuze dobře snášena, může být postupně zvýšena rychlost infuze, jak je popsáno v tabulkách 3 a 4 (viz bod 4.2 Způsob podání). Maximální rychlost infuze nesmí překročit 5 ml/min.

Infuze přípravku Empliciti má být použita okamžitě. Není-li použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání infuze před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla překročit 24 hodin při 2 °C - 8 °C za podmínky ochrany před světlem. Nezamrazujte rekonstituovaný nebo naředěný roztok. Roztok pro infuzi se smí uchovávat maximálně 8 hodin z celkových 24 hodin při 20 °C - 25 °C a pokojovém osvětlení. Do této 8hodinové doby se započítává doba podávání přípravku.

Likvidace

Neuchovávejte žádné nepoužité části infuzního roztoku pro další použití. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. května 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Srpen 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.