

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Empliciti 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Empliciti 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Empliciti 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino di polvere contiene 300 mg di elotuzumab*.

Empliciti 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino di polvere contiene 400 mg di elotuzumab.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di concentrato contiene 25 mg di elotuzumab.

* Elotuzumab è prodotto in cellule NS0 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

La polvere è un panetto intero o frammentato da bianco a quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Empliciti è indicato in associazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Empliciti è indicato in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l'ultima terapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con elotuzumab deve essere iniziata e monitorata da medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

Premedicazione per la prevenzione delle reazioni correlate all'infusione (IRR)

La seguente terapia di premedicazione deve essere somministrata ai pazienti 45-90 minuti prima dell'infusione di Empliciti (vedere paragrafo 4.4):

- Desametasone 8 mg per via endovenosa
- H1 antagonista: difenidramina (25-50 mg per via orale o per via endovenosa) o un H1 antagonista equivalente.
- H2 antagonista: ranitidina (50 mg per via endovenosa o 150 mg per via orale) o un H2 antagonista equivalente.
- Paracetamolo (650-1000 mg per via orale).

Gestione delle IRR

Se durante la somministrazione di Empliciti dovesse manifestarsi una IRR di Grado ≥ 2 , l'infusione deve essere interrotta. Successivamente alla risoluzione ad un Grado ≤ 1 , la somministrazione di Empliciti deve essere nuovamente iniziata ad una velocità di 0,5 mL/min e, se tollerata, la velocità può essere aumentata gradualmente di 0,5 mL/min ogni 30 minuti fino al raggiungimento della velocità alla quale si è manifestata la IRR. Se non vi è una ricomparsa della IRR, è possibile riprendere ad aumentare la velocità di infusione (vedere Tabelle 3 e 4).

Nei pazienti che manifestano una IRR, i parametri vitali devono essere monitorati ogni 30 minuti per 2 ore dopo il completamento dell'infusione di Empliciti. Nel caso in cui si verifichi una recidiva della IRR, l'infusione di Empliciti deve essere sospesa e non deve essere re-iniziata nello stesso giorno (vedere paragrafo 4.4). IRR molto severe (Grado ≥ 3) possono richiedere l'interruzione permanente della terapia con Empliciti e necessitare di un trattamento di emergenza.

Posologia per la somministrazione con lenalidomide e desametasone

La durata di ogni ciclo di trattamento è di 28 giorni, vedere la Tabella 1 per lo schema posologico. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

La dose raccomandata di Empliciti è di 10 mg/kg di peso corporeo (bw) somministrata ogni settimana per via endovenosa, nei giorni 1, 8, 15 e 22 per i primi due cicli di trattamento e successivamente ogni 2 settimane nei giorni 1 e 15.

La dose raccomandata di lenalidomide è di 25 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni e, quando è somministrata nello stesso giorno, almeno 2 ore dopo l'infusione di Empliciti.

Il desametasone deve essere somministrato come segue:

- nei giorni di co-somministrazione con Empliciti (1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti di 28 giorni), il desametasone deve essere somministrato per via orale alla dose di 28 mg una volta al giorno dalle 3 alle 24 ore prima dell'infusione di Empliciti, più 8 mg per via endovenosa dai 45 ai 90 minuti prima di Empliciti;
- nei giorni in cui Empliciti non è somministrato ma è prevista una dose di desametasone (Giorni 8 e 22 del ciclo 3 e di tutti i cicli successivi), il desametasone deve essere somministrato per via orale alla dose di 40 mg.

Tabella 1: Schema posologico raccomandato di Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone

Ciclo	Cicli 1 e 2 di 28 giorni				Cicli 3+ di 28 giorni				
	Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicazione	✓	✓	✓	✓	✓		✓		
Empliciti (mg/kg bw) per via endovenosa	10	10	10	10	10		10		
Lenalidomide (25 mg) per via orale	Giorni 1-21				Giorni 1-21				
Desametasone (mg) per via orale	28	28	28	28	28	40	28	40	
Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22	

Per informazioni aggiuntive concernenti lenalidomide e desametasone, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto corrispondente.

Posologia per la somministrazione con pomalidomide e desametasone

La durata di ciascun ciclo di trattamento è 28 giorni, vedere la Tabella 2 per lo schema posologico. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

La dose raccomandata di Empliciti è di 10 mg/kg bw somministrata ogni settimana per via endovenosa nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento per i primi due cicli e successivamente 20 mg/kg bw somministrati il giorno 1 di ogni ciclo di trattamento.

La dose raccomandata di pomalidomide è di 4 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni. Pomalidomide deve essere somministrata almeno 2 ore dopo l'infusione di Empliciti, quando è somministrata nello stesso giorno.

Somministrazione di desametasone negli adulti con età ≤ 75 anni e > 75 anni

- nei giorni di co-somministrazione con Empliciti, ai pazienti con età ≤ 75 anni somministrare desametasone 28 mg per via orale, da 24 fino a 3 ore prima dell'infusione di Empliciti, e in aggiunta 8 mg per via endovenosa, da 90 fino a 45 minuti prima di Empliciti; per i pazienti con età > 75 anni somministrare desametasone 8 mg per via orale, da 24 fino a 3 ore prima di Empliciti, più 8 mg per via endovenosa da 90 fino a 45 minuti prima di Empliciti.
- Nei giorni in cui Empliciti non è somministrato ma è prevista una dose di desametasone (Giorni 8, 15 e 22 del ciclo 3 e di tutti i cicli successivi), somministrare 40 mg per via orale ai pazienti con età ≤ 75 anni e 20 mg per via orale ai pazienti con età > 75 anni.

Tabella 2: Schema posologico raccomandato di Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone

Ciclo	Cicli 1 e 2 di 28 giorni				Cicli 3+ di 28 giorni			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicazione	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg bw) per via endovenosa	10	10	10	10	20			
Pomalidomide (4 mg) per via orale	Giorni 1-21				Giorni 1-21			
Desametasone (mg) per via endovenosa	8	8	8	8	8			
Desametasone (mg) per via orale ≤ 75 anni di età	28	28	28	28	28	40	40	40
Desametasone (mg) per via orale > 75 anni di età	8	8	8	8	8	20	20	20
Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22

Per informazioni aggiuntive concernenti pomalidomide e desametasone, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto corrispondente.

Per le istruzioni sulla velocità d'infusione, vedere la sezione seguente Modo di somministrazione.

Ritardo, interruzione o sospensione della somministrazione della dose

Nel caso in cui la somministrazione della dose di uno dei medicinali inclusi nel regime di associazione è ritardata, interrotta o sospesa, il trattamento con gli altri medicinali può continuare come previsto. Tuttavia, se la somministrazione orale o endovenosa di desametasone è ritardata o sospesa, la decisione di somministrare Empliciti deve essere basata sul giudizio clinico (p.e. rischio di ipersensibilità) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Empliciti (vedere paragrafo 5.2). I dati di efficacia e sicurezza di Empliciti nei pazienti con età ≥ 85 anni sono molto limitati. La dose di desametasone in associazione con pomalidomide è aggiustata in base all'età. Vedere Somministrazione di desametasone negli adulti con età ≤ 75 anni e > 75 anni sopra riportato.

Compromissione renale

Nessun aggiustamento della dose di Empliciti è richiesto per pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina (CrCl) = 60 - 89 mL/min), moderata (CrCl = 30 - 59 mL/min), severa (CrCl < 30 mL/min) o malattia renale in fase terminale che richiede dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nessun aggiustamento della dose di Empliciti è richiesto per pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale (BT) \leq limite superiore della norma (LSN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ LSN o BT da <1 a $1,5 \times$ LSN e qualsiasi valore di AST). Empliciti non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (BT da $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualsiasi valore di AST) o severa (BT $> 3 \times$ LSN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso rilevante di Empliciti nella popolazione pediatrica per l'indicazione nel mieloma multiplo.

Modo di somministrazione

Empliciti è esclusivamente per uso endovenoso.

Velocità d'infusione di Empliciti 10 mg/kg bw

La somministrazione della soluzione ricostituita e diluita deve essere iniziata ad una velocità d'infusione di 0,5 mL/min. Se l'infusione è ben tollerata, la velocità d'infusione può essere aumentata gradualmente come descritto nella Tabella 3. La velocità massima d'infusione non deve superare i 5 mL/min.

Tabella 3: Velocità d'infusione di Empliciti 10 mg/kg bw

Ciclo 1, Dose 1		Ciclo 1, Dose 2		Ciclo 1, Dose 3 e 4 e tutti i Cicli successivi
Intervallo di tempo	Velocità	Intervallo di tempo	Velocità	Velocità
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*	-	-	

* Continuare a questa velocità fino al completamento dell'infusione.

Velocità d'infusione di Empliciti 20 mg/kg bw

La somministrazione della soluzione ricostituita e diluita deve essere iniziata ad una velocità d'infusione di 3 mL/min. Se l'infusione è ben tollerata, la velocità d'infusione può essere aumentata gradualmente come descritto nella Tabella 4. La velocità massima d'infusione non deve superare i 5 mL/min.

I pazienti che alla dose di 10 mg/kg hanno aumentato la velocità a 5 mL/min bw devono diminuire la velocità a 3 mL/min alla prima infusione della dose di 20 mg/kg bw.

Tabella 4: Velocità d'infusione di Empliciti 20 mg/kg bw

Dose 1		Dose 2 e tutte le dosi successive
Intervallo di tempo	Velocità	Velocità
0-30 min	3 mL/min	5 mL/min*
≥ 30 min	4 mL/min*	

* Continua a questa velocità fino al completamento dell'infusione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione di Empliciti prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Prima di iniziare la terapia, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di lenalidomide, pomalidomide e desametasone usati in associazione con Empliciti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

IRR

IRR sono state segnalate in pazienti a cui è stato somministrato elotuzumab (vedere paragrafo 4.8).

Prima dell'infusione di Empliciti, deve essere somministrata una terapia di premedicazione consistente in desametasone, H1 antagonista, H2 antagonista e paracetamolo (vedere paragrafo 4.2 Premedicazione). L'incidenza delle IRR è stata molto più elevata nei pazienti non sottoposti a premedicazione.

Se uno qualsiasi dei sintomi di una IRR raggiunge un Grado ≥ 2 , l'infusione di Empliciti deve essere interrotta e deve essere iniziata un'appropriata terapia medica e di supporto. I parametri vitali devono essere monitorati ogni 30 minuti per 2 ore dopo la conclusione dell'infusione di Empliciti. Quando la reazione si è risolta (sintomi di Grado ≤ 1), l'infusione di Empliciti può essere nuovamente ripresa alla velocità iniziale d'infusione di 0,5 mL/min. Se i sintomi non si ripresentano, la velocità d'infusione può essere gradualmente aumentata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 5 mL/min (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione).

Le IRR molto severe possono richiedere l'interruzione permanente della terapia con Empliciti e necessitare di un trattamento di emergenza. Nei pazienti con IRR lievi o moderate Empliciti può essere somministrato ad una velocità d'infusione ridotta e sotto stretto monitoraggio (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione).

Condizioni di utilizzo dei medicinali usati con Empliciti

Empliciti è usato in associazione con altri medicinali; pertanto le condizioni di utilizzo applicabili a questi medicinali si applicano anche alla terapia di associazione. Prima di iniziare la terapia, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti i medicinali usati in associazione con Empliciti.

Infezioni

Negli studi clinici condotti in pazienti con mieloma multiplo, l'incidenza di tutte le infezioni, inclusa l'infezione polmonare, è stata più elevata nei pazienti trattati con Empliciti (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati e le infezioni trattate con terapie standard.

Secondi tumori primari (SPM)

In uno studio clinico condotto in pazienti con mieloma multiplo che ha confrontato un trattamento con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone con un trattamento con lenalidomide e desametasone (CA204004), l'incidenza di SPM, e specificamente di tumori solidi e di carcinoma cutaneo di tipo non-melanoma, è stata più elevata nei pazienti trattati con Empliciti (vedere paragrafo 4.8). È noto che l'esposizione alla lenalidomide è associata alla comparsa di SPM, e tale esposizione è risultata prolungata nei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone rispetto a pazienti trattati con lenalidomide e desametasone. L'incidenza delle neoplasie ematologiche è risultata la stessa nei due bracci di trattamento. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo per lo sviluppo di SPM.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 3,92 mg di sodio per flaconcino da 300 mg o 5,23 mg di sodio per flaconcino da 400 mg, equivalenti rispettivamente allo 0,2% o allo 0,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi d'interazione farmacocinetica. Non si prevede che Empliciti, un anticorpo monoclonale umanizzato, sia metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci e non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte dei medicinali co-somministrati influisca sulla farmacocinetica di Empliciti.

Empliciti può essere rilevato nell'elettroforesi delle proteine sieriche (SPEP) e nell'immunofissazione sierica nei pazienti affetti da mieloma e potrebbe interferire con una corretta classificazione della risposta alla terapia. La presenza di elotuzumab nel siero del paziente può determinare la comparsa di un piccolo picco nella regione pre-gamma della SPEP, che risulta di tipo IgGκ all'immunofissazione sierica. Questa interferenza può influire sulla determinazione della risposta completa e di una possibile recidiva dopo risposta completa nei pazienti affetti da mieloma multiplo con componente monoclonale di tipo IgG kappa.

In caso di rilevazione di picchi aggiuntivi all'immunofissazione sierica, la possibile presenza di una gammopatia biconale deve essere esclusa.

Prima di iniziare la terapia, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di lenalidomide, pomalidomide e desametasone usati in associazione con Empliciti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Empliciti non deve essere usato in donne in età fertile, tranne nel caso in cui il trattamento con elotuzumab sia reso necessario dalle condizioni cliniche della donna. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e nei 120 giorni successivi al trattamento.

I pazienti di sesso maschile devono usare misure contraccettive efficaci per tutta la durata del trattamento e nei 180 giorni successivi se la loro partner è in gravidanza o in età fertile e non sta usando misure contraccettive efficaci.

Gravidanza

Nell'uomo non vi sono esperienze con elotuzumab durante la gravidanza. Elotuzumab sarà somministrato in associazione con la lenalidomide che è controindicata durante la gravidanza. Non sono presenti dati sugli animali riguardanti l'effetto di elotuzumab sulla tossicità riproduttiva, a causa della mancanza di un adeguato modello animale. Empliciti non deve essere usato durante la gravidanza, tranne nel caso in cui il trattamento con elotuzumab sia reso necessario dalle condizioni cliniche della donna.

Prima di iniziare la terapia, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti i medicinali usati in associazione con Empliciti. Quando Empliciti è usato con la lenalidomide o pomalidomide, sussiste un rischio di danno fetale, che include nell'uomo difetti congeniti severi e

potenzialmente letali associati a questi agenti; ed è necessario osservare i dettami riguardanti la prevenzione della gravidanza, incluso l'utilizzo di test di gravidanza e di misure contraccettive. Lenalidomide e pomalidomide sono presenti nel sangue e nello sperma di pazienti che ricevono il medicinale. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per i dettami riguardanti la contraccezione a causa della presenza e della trasmissione nello sperma, e per informazioni più dettagliate. I pazienti che ricevono Empliciti in associazione con lenalidomide o pomalidomide devono aderire rispettivamente al programma di prevenzione della gravidanza di lenalidomide o pomalidomide.

Allattamento

Non si prevede che elotuzumab sia escreto nel latte materno. Elotuzumab sarà somministrato in associazione con lenalidomide o pomalidomide; l'allattamento deve essere interrotto a causa dell'uso della lenalidomide o pomalidomide.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di elotuzumab sulla fertilità. Pertanto, l'effetto di elotuzumab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle reazioni avverse segnalate, è improbabile che Empliciti influisca negativamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che manifestano IRR devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza di elotuzumab sono stati valutati su un totale di 682 pazienti con mieloma multiplo trattati con elotuzumab in associazione con lenalidomide e desametasone (451 pazienti), con bortezomib e desametasone (103 pazienti) o pomalidomide e desametasone (128 pazienti) ed aggregati da 8 studi clinici. La maggior parte delle reazioni avverse sono state da lievi a moderate (Grado 1 o 2).

La reazione avversa più grave che può manifestarsi durante il trattamento con elotuzumab è l'infezione polmonare.

Le reazioni avverse più comuni (che si manifestano in > 10% dei pazienti) durante il trattamento con elotuzumab sono state: IRR, diarrea, herpes zoster, nasofaringite, tosse, infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie superiori, linfocitopenia e peso diminuito.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate in 682 pazienti con mieloma multiplo e trattati con elotuzumab in 8 studi clinici sono presentate nella Tabella 5.

Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con Empliciti

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza di tutti i gradi	Frequenza di Grado 3/4
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Infezione polmonare ^a	Molto comune	Comune
	Herpes zoster ^b	Comune	Non comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune	Comune
	Nasofaringite	Molto comune	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Linfocitopenia ^c	Molto comune	Comune
	Leucopenia	Comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Reazione anafilattica	Non comune	Non comune
	Ipersensibilità	Comune	Non comune
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Umore alterato	Comune	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Molto comune	Non comune
	Ipoestesia	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>	Trombosi venosa profonda	Comune	Comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse ^d	Molto comune	Non comune
	Dolore orofaringeo	Comune	Non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea	Molto comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sudorazione notturna	Comune	Non nota
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Dolore toracico	Comune	Comune
	Stanchezza	Molto comune	Comune
	Piressia	Molto comune	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	Peso diminuito	Molto comune	Non comune
<i>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</i>	Reazione da infusione	Comune	Non comune

^a Il termine infezione polmonare è un raggruppamento dei seguenti termini: infezione polmonare, polmonite atipica, broncopolmonite, polmonite lobare, polmonite batterica, polmonite micotica, polmonite influenzale e polmonite pneumococcica.

^b Il termine herpes zoster è un raggruppamento dei seguenti termini: herpes zoster, herpes orale ed infezione da herpes virus.

^c Il termine linfocitopenia comprende i seguenti termini: linfocitopenia e conta linfocitaria diminuita.

^d Il termine tosse comprende i seguenti termini: tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.

La Tabella 6 riporta i tassi di reazioni avverse aggiustati per l'esposizione al trattamento (tutti i Gradi e Grado 3/4) nello studio clinico CA204004, condotto in pazienti con mieloma multiplo che ha confrontato il trattamento con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (N = 318) ed il trattamento con lenalidomide e desametasone (N = 317).

Tabella 6: CA204004 Tassi di reazioni avverse aggiustati per l'esposizione in pazienti trattati con Empliciti rispetto ai pazienti trattati con lenalidomide e desametasone [comprendente i casi di eventi multipli in tutti i pazienti trattati]

Reazione avversa	Empliciti + Lenalidomide e Desametasone N = 318				Lenalidomide e Desametasone N = 317			
	Tutti i gradi		Grado 3/4		Tutti i gradi		Grado 3/4	
	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)
Diarrea	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Piressia	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Stanchezza	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Tosse ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofaringite	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infezione delle vie respiratorie superiori	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Linfocitopenia ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Cefalea	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Infezione polmonare ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leucopenia	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
Dolore orofaringeo	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Peso diminuito	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Sudorazione notturna	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Dolore toracico	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Trombosi venosa profonda	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Ipoestesia	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Umore alterato	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Ipersensibilità	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Il termine tosse comprende i seguenti termini: tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.

^b Il termine linfocitopenia comprende i seguenti termini: linfocitopenia e conta linfocitaria diminuita.

^c Il termine infezione polmonare è un raggruppamento dei seguenti termini: infezione polmonare, polmonite atipica, broncopolmonite, polmonite lobare, polmonite batterica, polmonite micotica, polmonite influenzale e polmonite pneumococcica.

^d Il termine herpes zoster è un raggruppamento dei seguenti termini: herpes zoster, herpes orale ed infezione da herpes virus.

La Tabella 7 riporta i tassi di reazioni avverse (tutti i Gradi e Grado 3/4) aggiustati per l'esposizione al trattamento nello studio clinico CA204125, condotto in pazienti con mieloma multiplo che ha confrontato il trattamento con Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone (N = 60) ed il trattamento con pomalidomide e desametasone (N = 55).

Tabella 7: CA204125 Tassi di reazioni avverse aggiustati per l'esposizione in pazienti trattati con Empliciti rispetto ai pazienti trattati con pomalidomide e desametasone [comprendente i casi di eventi multipli in tutti i pazienti trattati]

Reazioni Avverse	Empliciti + Pomalidomide e Desametasone N = 60				Pomalidomide e Desametasone N = 55			
	Tutti i gradi		Grado 3/4		Tutti i gradi		Grado 3/4	
	Numero di eventi	Tasso (tasso di incidenza/100 anni-paziente)	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)	Numero di eventi	Tasso (tasso d'incidenza/100 anni-paziente)
Tosse ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaringite	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infezione delle vie respiratorie superiori	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leucopenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Linfocitopenia ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Infezione polmonare ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reazione da infusione	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Dolore toracico	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Sudorazione notturna	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Ipoestesia	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Umore alterato	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Il termine tosse comprende i seguenti termini: tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.

^b Il termine linfocitopenia comprende i seguenti termini: linfocitopenia e conta linfocitaria diminuita.

^c Il termine infezione polmonare è un raggruppamento dei seguenti termini: infezione polmonare, polmonite atipica, broncopolmonite, polmonite lobare, polmonite batterica, polmonite fungina, polmonite influenzale e polmonite pneumococcica.

^d Il termine herpes zoster è un raggruppamento dei seguenti termini: herpes zoster, herpes orale, infezione da herpes virus e herpes zoster oftalmico.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

IRR

Negli studi clinici condotti in pazienti con mieloma multiplo, IRR sono state segnalate in circa il 10% dei pazienti premedicati trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (N = 318) e nel 3% dei pazienti premedicati trattati con Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone (N = 60) (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza delle IRR da lievi a moderate è stata > 50% nei pazienti che non erano stati sottoposti a premedicazione. Tutte le IRR segnalate sono state di Grado ≤ 3. Le IRR di Grado 3 si sono manifestate nell'1% dei pazienti. Nello studio CA204004, tra i sintomi più comuni di una IRR erano compresi febbre, brividi ed ipertensione. Nel cinque per cento (5%) dei pazienti è stata necessaria l'interruzione della somministrazione di Empliciti per una mediana di 25 minuti a causa della IRR e l'1% dei pazienti ha sospeso la terapia a causa di IRR. Dei pazienti che hanno manifestato una IRR, il 70% (23/33) ha manifestato la reazione durante la somministrazione della prima dose. Nello studio CA204125, tutte le IRR segnalate si sono manifestate durante il primo ciclo di trattamento e sono state di Grado ≤ 2.

Infezioni

L'incidenza delle infezioni, inclusa l'infezione polmonare, è stata più elevata nei pazienti trattati con Empliciti rispetto ai controlli (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico condotto in pazienti con mieloma multiplo (CA204004), sono state riportate infezioni nell'81,4% dei pazienti del gruppo di trattamento con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (N = 318) e nel 74,4% dei pazienti del gruppo di trattamento con lenalidomide e desametasone (N = 317). Le infezioni di Grado 3-4 sono state rilevate rispettivamente nel 28% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone e nel 24,3% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone. Le infezioni fatali sono state infrequenti e sono state riportate nel 2,5% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone e nel 2,2% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone. L'incidenza di infezione polmonare è stata più elevata nel braccio di trattamento con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone rispetto al braccio di trattamento con lenalidomide e desametasone, essendo stata riportata rispettivamente nel 15,1% vs. 11,7% dei pazienti, con esito fatale rispettivamente nello 0,6% e 0% dei casi.

In uno studio clinico condotto in pazienti con mieloma multiplo (CA204125), sono state riportate infezioni nell'65% dei pazienti del gruppo di trattamento con Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone (N = 60) e nel 65,5% dei pazienti del gruppo di trattamento con pomalidomide e desametasone (N = 55). Le infezioni di Grado 3-4 sono state rilevate rispettivamente nel 13,3% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone e nel 21,8% dei pazienti trattati con pomalidomide e desametasone. Le infezioni fatali (es. infezioni di Grado 5) sono state riportate nel 5% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone e nel 3,6% dei pazienti trattati con pomalidomide e desametasone.

SPM

L'incidenza di SPM è stata più elevata nei pazienti trattati con Empliciti rispetto ai controlli (vedere paragrafo 4.4). Nello studio clinico condotto in pazienti con mieloma multiplo (CA204004), SPM invasivi sono stati osservati nel 6,9% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (N = 318) e nel 4,1% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone (N = 317). È noto che l'esposizione alla lenalidomide è associata alla comparsa di SMP e tale esposizione è risultata prolungata nei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone rispetto a pazienti trattati con lenalidomide e desametasone. Il tasso d'incidenza delle neoplasie ematologiche è risultato lo stesso nei due bracci di trattamento (1,6%). I tumori solidi sono stati riportati rispettivamente nel 2,5% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone e nell'1,9% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone. Il carcinoma cutaneo di tipo non melanoma è stato riportato rispettivamente nel 3,1% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone e nell'1,6% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone.

Non sono stati segnalati eventi SPM nello studio CA204125 in pazienti trattati nel braccio di studio con Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone (N = 60) e 1 (1,8%) tra i pazienti trattati nel braccio con pomalidomide e desametasone (N = 55).

Trombosi venosa profonda

In uno studio clinico condotto in pazienti con mieloma multiplo (CA204004), trombosi venose profonde sono state segnalate nel 7,2% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (N = 318) e nel 3,8% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone (N = 317). Tra i pazienti trattati con aspirina, una trombosi venosa profonda è stata segnalata nel 4,1% dei pazienti trattati con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (E-Ld) e nell'1,4% dei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone (Ld). I tassi di trombosi venosa profonda osservati nei bracci di trattamento sono risultati simili nei pazienti in profilassi con eparina a basso peso molecolare (2,2% in entrambi i bracci di trattamento); nei pazienti che avevano ricevuto antagonisti della vitamina K i tassi sono stati dello 0% nei pazienti trattati con E-Ld e del 6,7% nei pazienti trattati con Ld.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine ad uso terapeutico, esiste un potenziale di risposta immunitaria ad Empliciti.

Dei 390 pazienti che sono stati trattati con Empliciti in quattro studi clinici e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco, 72 pazienti (18,5%) sono risultati positivi al test di elettrochemiluminescenza (ECL), per anticorpi anti-farmaco sviluppati in corso di trattamento. Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in 19 dei 299 pazienti nel CA204004. Nella maggioranza dei pazienti, l'immunogenicità si è manifestata precocemente nel trattamento, è stata transitoria e si è risolta in 2-4 mesi. Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione e esposizione-risposta, non sono emerse chiare evidenze di un nesso causale tra lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco e alterazioni del profilo farmacocinetico, di efficacia o tossicologico.

Nello studio CA204125 19 pazienti (36%) dei 53 pazienti che sono stati trattati con Empliciti e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco sono risultati positivi al test di ECL per anticorpi anti-farmaco sviluppati in corso di trattamento, di cui 1 paziente è risultato persistentemente positivo. In questi 19 pazienti, la presenza di anticorpi anti-farmaco si è manifestata entro i primi 2 mesi dall'inizio del trattamento con Empliciti. In 18 (95%) di questi 19 pazienti, la presenza di anticorpi anti-farmaco si è risolta entro da 2 a 3 mesi. Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in 2 dei 53 pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In un paziente è stato riferito un sovradosaggio con 23,3 mg/kg bw di elotuzumab in associazione con lenalidomide e desametasone. Il paziente era asintomatico, non ha richiesto alcun trattamento per il sovradosaggio ed ha potuto continuare la terapia con elotuzumab.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, e coniugati anticorpo-farmaco, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco. Codice ATC: L01FX08.

Meccanismo d'azione

Elotuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato immuno-stimolante che ha come bersaglio specifico la proteina signaling lymphocyte activation molecule family member 7 (SLAMF7). SLAMF7 è altamente espressa sulle cellule del mieloma multiplo indipendentemente dalla presenza di anomalie citogenetiche. SLAMF7 è anche espressa sulle cellule natural killer (NK), sulle plasmacellule normali e su altre cellule del sistema immunitario quali alcune sottopopolazioni di linfociti T, monociti, linfociti B, macrofagi e pDC (cellule dendritiche plasmacitoidi), ma non è stata rilevata sui tessuti solidi normali o sulle cellule staminali ematopoietiche.

Elotuzumab attiva direttamente le cellule natural killer attraverso la via di SLAMF7 ed i recettori Fc, potenziandone l'attività anti-mieloma *in vitro*. Elotuzumab ha come bersaglio anche SLAMF7 presente sulle cellule del mieloma e attraverso l'interazione con i recettori Fc posti su specifiche cellule del sistema immunitario promuove l'uccisione delle cellule del mieloma attraverso la citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC) mediata dalle cellule NK e la fagocitosi cellulare anticorpo dipendente

mediata dai macrofagi (ADCP). Nei modelli non clinici, elotuzumab ha evidenziato un'attività sinergica quando combinato con lenalidomide, pomalidomide o bortezomib.

Efficacia e sicurezza clinica

Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (CA204004)

CA204004 è uno studio randomizzato in aperto che è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone (E-Ld) in pazienti con mieloma multiplo che avevano ricevuto da una a tre linee terapeutiche precedenti. Tutti i pazienti presentavano una progressione di malattia documentata successivamente al trattamento più recente. I pazienti refrattari alla lenalidomide sono stati esclusi ed il 6% dei pazienti era stato sottoposto ad un precedente trattamento con lenalidomide. È stato richiesto un intervallo di recupero di almeno 12 settimane dopo un trapianto di cellule staminali (TCS) autologo e di 16 settimane dopo un TCS allogenico. I pazienti con amiloidosi cardiaca o leucemia plasmacellulare sono stati esclusi da questo studio.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone o lenalidomide e desametasone (Ld). Il trattamento è stato somministrato in cicli di 4 settimane fino a progressione di malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile. Elotuzumab 10 mg/kg bw è stato somministrato per via endovenosa ogni settimana per i primi 2 cicli e successivamente ogni 2 settimane. Prima dell'infusione di Empliciti è stato somministrato desametasone in dosi separate: una dose orale di 28 mg ed una dose endovenosa di 8 mg. Nel gruppo di controllo e nelle settimane senza Empliciti, è stato somministrato desametasone 40 mg in singola dose orale settimanalmente. La lenalidomide 25 mg è stata assunta per via orale una volta al giorno per le prime 3 settimane di ciascun ciclo. La valutazione della risposta tumorale è stata condotta ogni 4 settimane.

Un totale di 646 pazienti è stato randomizzato a ricevere il trattamento: 321 con Empliciti in associazione con lenalidomide e desametasone e 325 con lenalidomide e desametasone.

Le caratteristiche demografiche e basali erano ben equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 66 anni (range 37-91); il 57% dei pazienti aveva più di 65 anni; il 60% dei pazienti era di sesso maschile; i bianchi costituivano l'84% della popolazione dello studio, gli asiatici il 10% ed i neri il 4%. Lo Stadio ISS (International Staging System) era I nel 43%, II nel 32% e III nel 21% dei pazienti. Le categorie ad alto rischio citogenetico per del17p e t(4;14) erano presenti rispettivamente nel 32% e nel 9% dei pazienti. Il numero mediano delle linee terapeutiche precedenti era di 2. Il trentacinque per cento (35%) dei pazienti era refrattario (progressione durante o entro 60 giorni dall'ultima terapia) ed il 65% presentava una recidiva (progressione dopo 60 giorni dall'ultima terapia). Le linee terapeutiche precedenti comprendevano: trapianto di cellule staminali (55%), bortezomib (70%), melfalan (65%), talidomide (48%) e lenalidomide (6%).

Gli endpoint primari di questo studio, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata tramite l'hazard ratio, ed il tasso di risposta globale (ORR) sono stati determinati sulla base delle valutazioni condotte in cieco da un Comitato Indipendente di Revisione (IRC). I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 8 e nella Figura 1. Il numero mediano di cicli di trattamento è stato di 19 per il braccio Empliciti e di 14 per il braccio di confronto.

La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint secondario con analisi finale pre-pianificata di OS dopo almeno 427 casi di decesso

Tabella 8: CA204004 Risultati di Efficacia

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Hazard ratio [97,61% IC]		0,68 [0,55; 0,85]
p-value del log-rank test stratificato ^a		0,0001
Tasso di PFS ad 1 anno (%) [95% IC]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
Tasso di PFS a 2 anni (%) [95% IC]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
Tasso di PFS a 3 anni ^b (%) [95% IC]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
PFS mediana in mesi [95% IC]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Risposta		
Risposta globale (ORR) ^c n (%) [95% IC]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
p-value ^d		0,0002
Risposta completa (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Risposta parziale molto buona (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Risposta parziale (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Risposte combinate (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Sopravvivenza globale^g		
Hazard ratio [95,4% IC]		0,82 [0,68; 1,00]
p-value del log-rank test stratificato		0,0408 ^h
OS mediana in mesi [95% IC]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]

^a p-value basato sul log-rank test stratificato per B2 microglobulina (<3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l), numero di precedenti linee di terapia (1 vs. 2 o 3) e precedente terapia immunomodulante (nessuna terapia vs. solo talidomide precedente vs. altro).

^b Un'analisi pre-specificata per il tasso di PFS a 3 anni è stata condotta sulla base di un periodo minimo di follow-up di 33 mesi.

^c Criteri del Gruppo Europeo per i Trapianti di Sangue e Midollo Osseo (EBMT).

^d p-value basato sul test del chi-quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per B2 microglobulina (<3,5 mg/l vs. ≥ 3,5 mg/l), numero di precedenti linee di terapia (1 vs. 2 o 3) e precedente terapia immunomodulante (nessuna terapia vs. solo talidomide precedente vs. altro).

^e Risposta completa (CR) + risposta completa stringente (sCR).

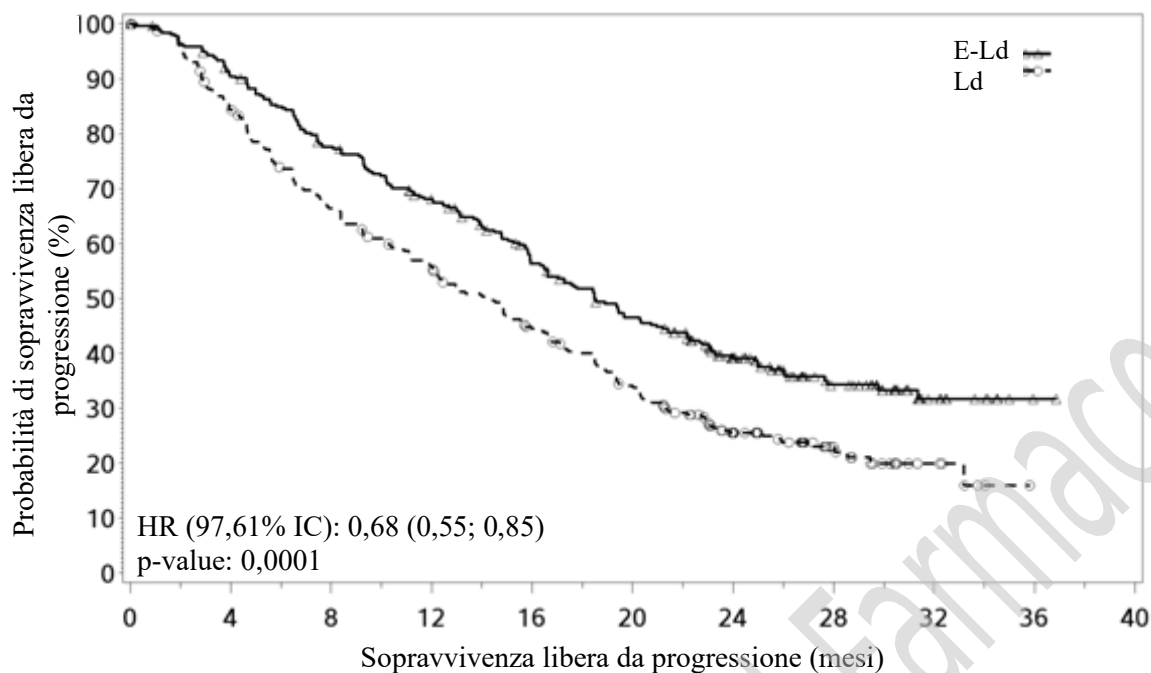
^f I tassi di risposta completa nel gruppo Emlipici possono essere sottostimati a causa dell'interferenza dell'anticorpo monoclonale elotuzumab con il test di immunofissazione e con l'elettroforesi delle proteine sieriche.

^g Un'analisi finale pre-specificata per la OS (sopravvivenza globale) è stata condotta su almeno 427 casi di morte con un periodo minimo di follow-up di 70,6 mesi.

^h L'analisi finale sulla OS ha raggiunto il valore limite specificato nel protocollo per la significatività statistica (p ≤ 0,046).

IC: intervallo di confidenza

Figura 1: CA204004 Sopravvivenza libera da progressione



	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Numero di soggetti a rischio											
E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1	
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7		

I miglioramenti osservati nella PFS sono risultati coerenti in tutti i sottogruppi indipendentemente da: età (< 65 vs. ≥ 65), categoria di rischio, presenza o assenza delle alterazioni citogenetiche del17p o t(4;14), stadio ISS, numero di linee terapeutiche precedenti, precedente esposizione ad immunomodulanti, precedente esposizione a bortezomib, condizione di recidiva o refrattarietà, o funzione renale, come mostrato nella Tabella 9.

Tabella 9: CA204004 Risultati di efficacia per sottogruppi

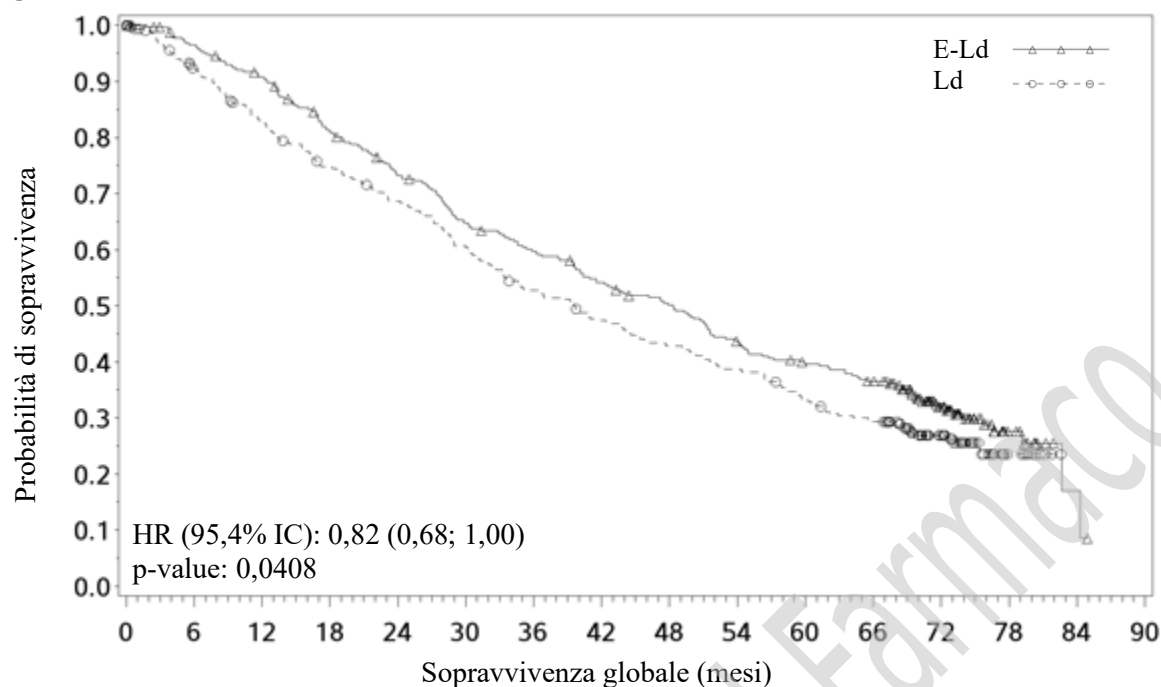
Descrizione dei sottogruppi	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% IC]
	PFS mediana (mesi) [95% IC]	PFS mediana (mesi) [95% IC]	
Età			
< 65 anni	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 anni	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Fattori di rischio			
Rischio elevato	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Rischio standard	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Categoria citogenetica			
Presenza di del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Assenza di del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Presenza di t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Assenza di t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Stadio 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]

Descrizione dei sottogruppi	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% IC]
	PFS mediana (mesi) [95% IC]	PFS mediana (mesi) [95% IC]	
Linee terapeutiche precedenti			
Linee terapeutiche precedenti = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Linee terapeutiche precedenti = 2 o 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Precedente esposizione alla talidomide	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Nessuna precedente esposizione ad immunomodulanti	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Precedente esposizione a bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Nessuna precedente esposizione a bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Risposta alla terapia			
Recidivato	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refrattario	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Funzione renale			
CrCl basale < 60 mL/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
CrCl basale ≥ 60 mL/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

I tassi di sopravvivenza globale a 1-, 2-, 3-, 4- e 5-anni per il trattamento di Emlipiciti in associazione con lenalidomide e desametasone sono stati rispettivamente del 91%, 73%, 60%, 50% e 40% a fronte rispettivamente dell'83%, 69%, 53%, 43% e 33% per il trattamento con lenalidomide e desametasone (vedere Figura 2).

L'analisi finale pre-pianificata di OS è stata eseguita dopo 212 casi di morte nel braccio E-Ld e 225 casi di morte nel braccio Ld. Il follow-up minimo è stato di 70,6 mesi. È stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in OS nei pazienti nel braccio E-Ld rispetto ai pazienti nel braccio Ld. La sopravvivenza globale (OS) mediana nel braccio E-Ld è stata di 48,30 mesi rispetto ai 39,62 mesi nel braccio Ld. I pazienti nel braccio E-Ld hanno avuto una riduzione del rischio di morte del 18% rispetto a quelli nel braccio Ld (HR = 0,82; 95,4% IC: 0,68; 1,00; p-value = 0,0408). Vedere Tabella 8 e Figura 2.

Figura 2: CA204004 Sopravvivenza globale



Numero di soggetti a rischio

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

Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone (CA204125)

CA204125 è uno studio randomizzato in aperto condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Empliciti in associazione con pomalidomide e desametasone (E-Pd) in pazienti con mieloma multiplo refrattario o recidivato e refrattario che avevano ricevuto almeno due linee terapeutiche precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI) con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia o entro 60 giorni dall'ultimo trattamento. I pazienti erano considerati refrattari nel caso in cui fossero andati incontro a progressione di malattia entro 60 giorni dal trattamento con lenalidomide e un PI o entro 60 giorni dal loro ultimo trattamento, o recidivati e refrattari nel caso in cui avessero raggiunto almeno una risposta parziale ad un precedente trattamento con lenalidomide e un PI ma fossero andati incontro a progressione di malattia entro 6 mesi e avessero sviluppato una progressione della malattia entro 60 giorni dal completamento del loro ultimo trattamento. Pazienti con neuropatia periferica di Grado 2 o superiore sono stati esclusi dagli studi clinici con E-Pd.

Un totale di 117 pazienti è stato randomizzato, con rapporto 1:1, a ricevere il trattamento: 60 con elotuzumab in associazione con pomalidomide e desametasone (E-Pd) e 57 con pomalidomide e desametasone (Pd). Il trattamento è stato somministrato in cicli di 4 settimane (ciclo di 28-giorni) fino a progressione di malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile. Elotuzumab 10 mg/kg bw è stato somministrato per via endovenosa ogni settimana per i primi 2 cicli e successivamente 20 mg/kg bw ogni 4 settimane.

Desametasone è stato somministrato al giorno 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo. Nelle settimane di infusione con Empliciti, desametasone è stato somministrato prima di Empliciti con un dosaggio così diviso: soggetti ≤ 75 anni una dose orale di 28 mg e una dose endovenosa di 8 mg, e in soggetti > 75 anni una dose orale di 8 mg e una dose endovenosa di 8 mg. Nelle settimane senza infusione di Empliciti e nel gruppo di controllo, desametasone è stato somministrato in soggetti ≤ 75 anni in una dose orale di 40 mg e in soggetti > 75 anni in una dose orale di 20 mg. La valutazione della risposta del tumore è stata condotta ogni 4 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali erano equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 67 anni (range 36-81); il 62% dei pazienti aveva più di 65 anni; il 57% dei pazienti era di sesso maschile; i soggetti caucasici costituivano il 77% della popolazione dello studio, gli asiatici il 21% ed

i neri l' 1%. Lo Stadio ISS (International Staging System) era I nel 50%, II nel 38% e III nel 12% dei pazienti. Le anomalie cromosomiche determinate con tecnica FISH del(17p), t(4;14) e t(14;16) erano presenti nel 5%, 11% e 7% dei pazienti, rispettivamente. Undici pazienti (9,4%) avevano un mieloma ad alto rischio. Il numero mediano delle linee terapeutiche precedenti era di 3. L'ottantasette per cento dei pazienti (87%) era refrattario alla lenalidomide, l'80% refrattario a un PI e il 70% refrattari a entrambi. Le linee terapeutiche precedenti includevano: trapianto di cellule staminali (55%), bortezomib (100%), lenalidomide (99%), ciclofosfamide (66%), melfalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%), e daratumumab (3%).

Il numero mediano di cicli di trattamento è stato 9 per il braccio E-Pd e 5 per il braccio Pd. L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) modificati. La PFS mediana per ITT era 10,25 mesi (95% IC: 5,59; non stimabile (NE)) nel braccio E-Pd e 4,67 mesi (95% IC: 2,83; 7,16) nel braccio Pd. PFS e ORR sono stati valutati anche da IRC.

I risultati della PFS valutati dallo sperimentatore e da IRC sono riassunti nella Tabella 10 (follow-up minimo di 9,1 mesi). La Curva di Kaplan-Meier per PFS valutata dallo sperimentatore è riportata in Figura 3.

Tabella 10: CA204125 Sopravvivenza libera da progressione e risposta globale

	Valutazione Sperimentatore		Valutazione IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Hazard Ratio [95% IC]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
p-value del log-rank test stratificato ^a	0,0078		0,0043	
PFS mediana in mesi [95% IC]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Risposta				
Risposta globale (ORR) ^b n (%) [95% IC]	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-value ^c	0,0029		0,0002	
Risposta completa (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Risposta parziale molto buona (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Risposta parziale (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Risposte combinate (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-value basato sul log-rank test stratificato per stadio di malattia all'inizio dello studio (International Staging System I-II vs III) e numero di precedenti linee di terapia (2-3 vs ≥ 4) alla randomizzazione.

^b criteri International Myeloma Working Group (IMWG) modificati.

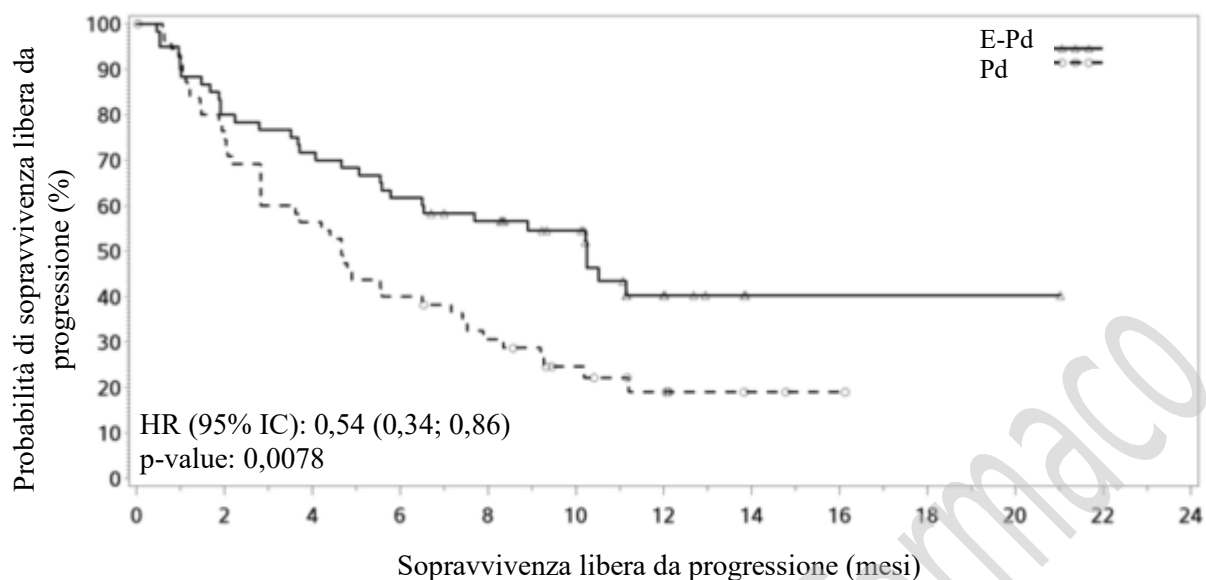
^c p-value valutato con test stratificato Cochran-Mantel-Haenszel chi-square per stadio di malattia all'inizio dello studio (International Staging System I-II vs III) e numero di precedenti linee di terapia (2-3 vs ≥ 4) alla randomizzazione.

^d Risposta completa (CR) + risposta completa stringente (sCR).

^e I tassi di risposta completa nel gruppo EPLICITI possono essere sottostimati a causa dell'interferenza dell'anticorpo monoclonale elotuzumab con il test di immunofissazione e con l'elettroforesi delle proteine sieriche.

^f la valutazione IRC è stata eseguita post-hoc. NE: non stimabile

Figura 3: CA204125 Sopravvivenza libera da Progressione secondo lo sperimentatore



Numero di soggetti a rischio

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

La PFS ITT secondo lo sperimentatore è stata valutata in diversi sottogruppi tra cui età (< 65 verso ≥ 65), razza, stadio ISS, terapie precedenti, trapianto, categoria di rischio, stato ECOG, clearance della creatinina, e anomalie citogenetiche. Indipendentemente dal sottogruppo valutato, la PFS nei gruppi di trattamento era generalmente coerente con quella osservata nella popolazione ITT. Tuttavia, questi risultati devono essere valutati con cautela poiché l'analisi della coerenza dei risultati all'interno di diversi sottogruppi è stata ostacolata dal numero molto limitato di pazienti inclusi nei diversi sottogruppi.

La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint secondario principale dello studio. Un'analisi finale pre-pianificata di OS è stata eseguita dopo almeno 78 casi di morte. Il follow-up minimo è stato di 45,0 mesi. I risultati di OS all'analisi finale hanno raggiunto la significatività statistica. È stata osservata una OS significativamente più lunga nei pazienti nel braccio E-Pd rispetto ai pazienti nel braccio Pd (HR = 0,59; 95% IC: 0,37; 0,93; p-value 0,0217), che rappresenta una riduzione del rischio di morte del 41%. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 11 e nella Figura 4.

Tabella 11: CA204125 Risultati della sopravvivenza globale

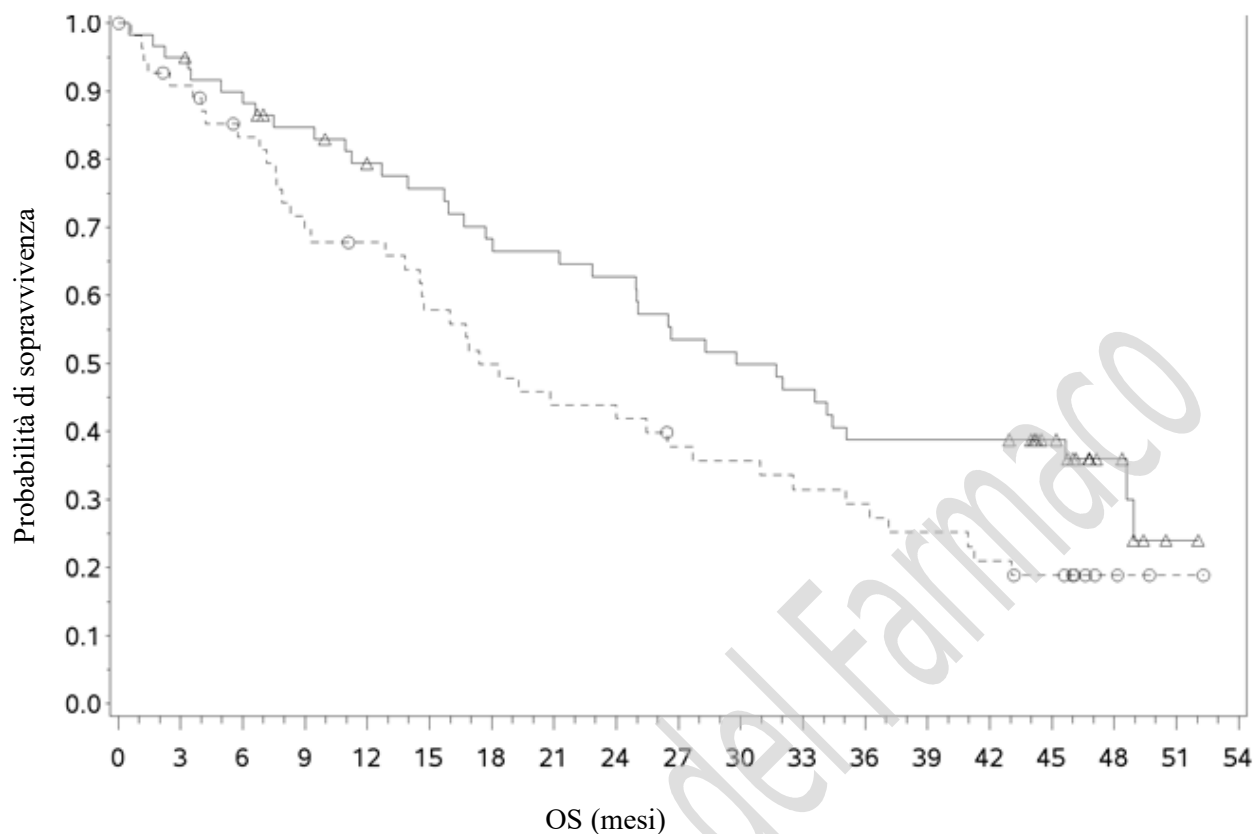
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Sopravvivenza globale (OS)**		
Hazard Ratio [95% IC]	0,59 [0,37; 0,93]	
p-value del log-rank test stratificato*	0,0217***	
OS mediana in mesi [95% IC]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* p-value basato sul log-rank test stratificato per stadio di malattia all'inizio dello studio (International Staging System I-II vs III) e numero di precedenti linee di terapia (2-3 vs ≥ 4) alla randomizzazione.

** Un'analisi finale pre-specificata per la OS è stata condotta su almeno 78 casi di morte (periodo minimo di follow-up di 45,0 mesi).

*** L'analisi finale sulla OS ha superato il valore limite alfa prestabilito per la significatività statistica ($p \leq 0,20$) come anche lo stringente livello di 0,05.

Figura 4: CA204125 Sopravvivenza globale



Numero di soggetti a rischio		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0	
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0	

—△— E-Pd (eventi: 37/60), mediana e 95% IC: 29,80 (22,87; 45,67)
 - - -○- - - Pd (eventi: 41/57), mediana e 95% IC: 17,41 (13,83; 27,70)
 E-Pd vs Pd - hazard ratio e 95% IC: 0,59 (0,37; 0,93)
 80% IC: 0,59 (0,44; 0,79), p-value: 0,0217

Livello alfa aggiustato = 0,2.

I simboli rappresentano le osservazioni censurate.

Stratificato per stadio di malattia all'inizio dello studio (International Staging System I-II vs III) e numero di precedenti linee di terapia (2-3 vs ≥ 4) alla randomizzazione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento del mieloma multiplo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di elotuzumab è stata studiata in pazienti con mieloma multiplo. Elotuzumab mostra una PK non lineare con riduzione della clearance all'aumentare della dose da 0,5 a 20 mg/kg bw.

Assorbimento

Elotuzumab è somministrato per via endovenosa e pertanto è immediatamente e completamente biodisponibile.

Distribuzione

Il volume geometrico medio di distribuzione di elotuzumab al regime di dosaggio raccomandato in associazione con lenalidomide/desametasone o pomalidomide/desametasone allo steady state è 5,7 L (coefficiente di variazione (CV): 23%) e 5,6 L (CV: 21%) rispettivamente.

Biotrasformazione

La via metabolica di elotuzumab non è stata caratterizzata. Essendo un anticorpo monoclonale IgG, si prevede che elotuzumab sia degradato in piccoli peptidi ed aminoacidi attraverso vie cataboliche.

Eliminazione

La media geometrica della clearance totale di elotuzumab alla dose di 10 mg/kg bw (in associazione con lenalidomide e desametasone) allo steady-state è 0,194 L/die (CV: 62,9%). Dopo 3 mesi dalla sospensione di elotuzumab in associazione con lenalidomide e desametasone o in associazione con pomalidomide e desametasone, le concentrazioni di elotuzumab si ridurranno a circa il 3% (circa 97% di washout, stimato dopo 5 emivite) della concentrazione sierica massima allo steady-state prevista per la popolazione.

Popolazioni speciali

Sulla base di un'analisi di PK di popolazione condotta utilizzando i dati di 440 pazienti, la clearance di elotuzumab aumentava con l'aumento del bw, supportando un dosaggio basato sul peso. L'analisi di PK di popolazione ha dimostrato che i seguenti fattori non hanno avuto effetti clinicamente importanti sulla clearance di elotuzumab: età, genere, razza, lattato deidrogenasi (LDH) al baseline, albumina, insufficienza renale, lieve insufficienza epatica, e co-somministrazione con lenalidomide/desametasone o pomalidomide/desametasone. La Clearance target-mediata di elotuzumab è aumentata con concentrazioni sieriche di proteina-M maggiori.

Compromissione renale

Uno studio in aperto (CA204007) ha valutato la farmacocinetica di elotuzumab in associazione con lenalidomide e desametasone in pazienti con mieloma multiplo con vari gradi di compromissione renale (classificata utilizzando i valori di CrCl). L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di elotuzumab è stato valutato in pazienti con funzionalità renale normale (CrCl > 90 mL/min; N = 8), compromissione renale severa che non richiedeva dialisi (CrCl < 30 mL/min; N = 9) o malattia renale in fase terminale che richiedeva dialisi (CrCl < 30 mL/min; N = 9). Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elotuzumab tra i pazienti con compromissione renale severa (con e senza dialisi) ed i pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Empliciti è un anticorpo monoclonale IgG1 eliminato principalmente mediante catabolismo. Pertanto, è improbabile che la compromissione della funzione epatica modifichi la sua clearance. L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di Empliciti è stato valutato in un'analisi di PK di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve (BT ≤ LSN e AST > LSN o BT da < 1 a 1,5 × LSN e qualsiasi valore di AST; N = 33). Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di Empliciti tra i pazienti con compromissione epatica lieve ed i pazienti con funzionalità epatica normale. Elotuzumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (BT da > 1,5 a 3 × LSN e qualsiasi valore di AST) o severa (BT > 3 × LSN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Elotuzumab riconosce unicamente la proteina SLAMF7 umana. Poiché elotuzumab non riconosce forme non umane della proteina SLAMF7, i dati di sicurezza *in vivo* negli studi sugli animali non sono rilevanti. Analogamente, non sono disponibili per elotuzumab dati di cancerogenicità negli animali, né sono stati condotti studi di fertilità e di tossicità embrio-fetale. I dati di sicurezza non clinica consistono principalmente in limitati studi *in vitro* su cellule umane/tessuti umani, nei quali non sono stati identificati problemi di sicurezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni.

Dopo la ricostituzione e la diluizione

La soluzione ricostituita deve essere trasferita immediatamente dal flaconcino alla sacca per infusione.

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita e diluita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C ed al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e, solitamente, non devono superare le 24 ore a 2°C - 8°C, al riparo dalla luce. Non congelare la soluzione ricostituita o diluita. La soluzione per infusione può essere conservata per un massimo di 8 ore delle 24 ore totali a 20°C – 25°C ed in normali condizioni di luce ambientale. Questo periodo di 8 ore deve includere il periodo di somministrazione del prodotto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione o la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di Tipo I, da 20 mL, chiuso con tappo in butile grigio e sigillato con ghiera di alluminio con capsula di chiusura a strappo in polipropilene, contenente 300 mg o 400 mg di elotuzumab. Il colore della capsula di chiusura a strappo è avorio per la confezione da 300 mg e blu per la confezione da 400 mg.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Calcolo della dose

Calcolare la dose (mg) e determinare il numero di flaconcini necessario per la dose (10 mg/kg o 20 mg/kg) basata sul bw. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di Empliciti.

- Dose totale di elotuzumab in mg uguale bw del paziente in kg moltiplicato per la dose di elotuzumab (10 o 20 mg/kg, vedere paragrafo 4.2).

Ricostituzione del flaconcino

Ricostituire in condizioni di asepsi ciascun flaconcino di Empliciti con una siringa di dimensioni appropriate ed ago da 18 gauge o più piccolo, come mostrato nella Tabella 12. Una leggera contropressione può essere avvertita durante la somministrazione di acqua per preparazioni iniettabili ed è considerata normale.

Tabella 12: Istruzioni per la ricostituzione

Dose	Quantità di acqua per preparazioni iniettabili necessaria per la ricostituzione	Volume finale di Empliciti ricostituito nel flaconcino (incluso il volume precedentemente occupato dal panetto solido)	Concentrazione dopo la ricostituzione
Flaconcino da 300 mg	13,0 mL	13,6 mL	25 mg/mL
Flaconcino da 400 mg	17,0 mL	17,6 mL	25 mg/mL

Tenere il flaconcino in verticale e mescolare la soluzione facendo ruotare il flaconcino per dissolvere il panetto liofilizzato. Poi capovolgere alcune volte il flaconcino per dissolvere l'eventuale polvere che potrebbe essere presente sulla parte superiore del flaconcino o sul tappo. Evitare di scuotere energicamente, NON AGITARE. La polvere liofilizzata deve dissolversi in meno di 10 minuti.

Dopo che i residui solidi sono completamente dissolti, lasciare riposare la soluzione ricostituita per 5-10 minuti. La soluzione ricostituita è di aspetto da incolore a giallo pallido e da trasparente a molto opalescente. Prima della somministrazione, Empliciti deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. Se si rileva l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore, scartare la soluzione.

Preparazione della soluzione per infusione

La soluzione ricostituita deve essere diluita con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o 5% di glucosio soluzione iniettabile per ottenere un range tra 1 mg/mL e 6 mg/mL di concentrazione finale di infusione. Il volume della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o della soluzione iniettabile di glucosio al 5% deve essere regolato in modo da non superare i 5 mL/kg di bw a qualsiasi dose somministrata di Empliciti.

Calcolare il volume (mL) di diluente (sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o soluzione iniettabile di glucosio al 5%) necessario per preparare la soluzione per infusione per il paziente.

Prelevare da ogni flaconcino il volume necessario per la dose calcolata, fino ad un massimo di 16 mL dal flaconcino da 400 mg e di 12 mL dal flaconcino da 300 mg. Ciascun flaconcino è leggermente sovra riempito per garantire un volume estraibile sufficiente.

Trasferire i volumi prelevati da tutti i flaconcini necessari in base alla dose calcolata per il paziente, in una singola sacca da infusione costituita da polivinil cloruro o poliolefina e contenente il volume calcolato di diluente. Miscelare delicatamente l'infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

Empliciti è esclusivamente per uso singolo. Eliminare qualsiasi parte non utilizzata rimasta nel flaconcino.

Somministrazione

L'intera infusione di Empliciti deve essere somministrata con un set per infusione ed un filtro sterile, apirogeno, a basso legame proteico (con una dimensione dei pori di 0,2-1,2 µm) utilizzando una pompa per infusione automatica.

L'infusione di Empliciti è compatibile con:

- contenitori in PVC e poliolefina
- set per infusione in PVC
- filtri in linea in polietersulfone e nylon con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Empliciti deve essere iniziato ad una velocità d'infusione di 0,5 mL/min per la dose da 10 mg/kg bw e 3 mL/min per la dose da 20 mg/kg bw. Se ben tollerata, la velocità d'infusione può essere aumentata gradualmente come descritto nelle Tabelle 3 e 4 (vedere paragrafo 4.2 Modo di somministrazione). La velocità massima d'infusione non deve superare i 5 mL/min.

La soluzione per infusione di Empliciti deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e, solitamente, non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C, al riparo dalla luce. Non congelare la soluzione ricostituita o diluita. La soluzione per infusione può essere conservata per un massimo di 8 ore delle 24 ore totali a 20°C – 25°C ed in normali condizioni di luce ambientale. Questo periodo di 8 ore deve includere il periodo di somministrazione del prodotto.

Smaltimento

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1088/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 maggio 2016
Data del rinnovo più recente: 17 dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco