



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Für Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Empliciti® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Empliciti® 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Empliciti 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Elotuzumab*.

Empliciti 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 400 mg Elotuzumab.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrats 25 mg Elotuzumab.

* Elotuzumab wird mittels rekombinanter DNA Technologie aus NS0-Zellen gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Das Pulver ist ein weißer bis grauweißer ganzer oder zerbrochener Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Elotuzumab sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt.

Prämedikation um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen

Die Patienten müssen 45–90 Minuten vor der Empliciti-Infusion folgende Prämedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.4):

Dexamethason 8 mg intravenös
H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25–50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum.

H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg intravenös oder 150 mg oral) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum.

Paracetamol (650–1000 mg oral).

Management von Infusionsreaktionen

Wenn eine Infusionsreaktion mit einem Grad ≥ 2 während der Empliciti-Verabreichung auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome auf Grad ≤ 1 sollte die Empliciti-Therapie mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min wieder aufgenommen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann, sofern toleriert, sukzessive um 0,5 ml/min alle 30 Minuten erhöht werden bis zu der Infusionsgeschwindigkeit, bei welcher die Reaktion aufgetreten ist. Wenn die Infusionsreaktion nicht erneut auftritt, kann eine weitere Infusionsgeschwindigkeitserhöhung durchgeführt werden (siehe Tabelle 2 auf Seite 2).

Bei Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion beobachtet wurde, sollten die Vitalparameter alle 30 Minuten für 2 Stunden lang nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Falls Infusionsreaktionen erneut auftreten, muss die Empliciti-Infusion gestoppt werden und darf an diesem Tag nicht erneut begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr schwerwiegende Infusionsreaktionen (\geq Grad 3) können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern.

Dosierung bei Anwendung mit Lenalidomid und Dexamethason

Eine Dosierungsübersicht ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität.

Die empfohlene Empliciti-Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht intravenös, die in den ersten beiden Zyklen (28-Tages Zyklus) jede Woche an Tag 1, 8, 15 und 22 sowie in den nachfolgenden Zyklen alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 verabreicht wird.

Die empfohlene Dosis Lenalidomid beträgt einmal täglich 25 mg oral an den Tagen 1–21 des sich wiederholenden 28-tägigen Zyklus und sollte mindestens 2 Stunden nach der Empliciti-Infusion erfolgen, wenn diese am gleichen Tag verabreicht wurde.

Dexamethason soll wie folgt dosiert werden:

- An Tagen, an welchen Empliciti verabreicht wird (Zyklus 1 & 2 an Tag 1, 8, 15, 22 und ab Zyklus 3 an Tag 1 und 15), soll Dexamethason einmal täglich 28 mg oral zwischen 3 und 24 Stunden vor der Empliciti-Infusion eingenommen werden. Zusätzlich soll 8 mg Dexamethason in-

travenös zwischen 45 und 90 Minuten vor jeder Empliciti-Infusion verabreicht werden.

- Ab Zyklus 3 soll Dexamethason an Tagen, an welchen Empliciti nicht verabreicht wird (Tag 8 und 22), in einer Dosierung von 40 mg oral eingenommen werden.

Weiterführende Informationen sind den entsprechenden Fachinformationen von Lenalidomid und Dexamethason zu entnehmen.

Anweisungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind den unten aufgeführten Hinweisen zur Art der Anwendung zu entnehmen.

Aufschieben einer Dosis, Unterbrechung oder Abbruch

Falls die Dosierung eines Medikaments des Behandlungsregimes aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wurde, kann die Behandlung mit den anderen Medikamenten des Behandlungsregimes wie geplant fortgeführt werden. Falls jedoch die orale oder intravenöse Gabe von Dexamethason aufgeschoben oder abgebrochen wurde, sollte für die Verabreichung von Empliciti eine klinische Beurteilung herangezogen werden (z. B. Risiko einer Hypersensibilität) (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Empliciti bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation Multiples Myelom.

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung von Elotuzumab bei Patienten über 65 Jahre erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Empliciti bei Patienten ≥ 85 Jahre sind sehr limitiert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit leichter ($\text{CrCl} = 60\text{--}89$ ml/min), mäßiger ($\text{CrCl} = 30\text{--}59$ ml/min) und schwerer ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) Niereninsuffizienz oder einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung von Empliciti bei Patienten mit einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Gesamtbilirubin [TB] \leq obere Normgrenze [ULN] und AST $>$ ULN oder TB < 1 bis 1,5fache von ULN und beliebige AST) erforderlich. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (TB $> 1,5$ bis 3fache von ULN und beliebige AST) oder

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungsübersicht von Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

| | Zyklus 1 & 2 (28-tägig) | | | | Zyklus 3 + (28-tägig) | | | |
|------------------------------|-------------------------|----|----|----|-----------------------|----|----|----|
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Prämedikation | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Empliciti (mg/kg) intravenös | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | 10 | |
| Lenalidomid (25 mg) oral | Tag 1–21 | | | | Tag 1–21 | | | |
| Dexamethason (mg) oral | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 28 | 40 |
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |

Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Bristol-Myers Squibb

schwer eingeschränkter Leberfunktion (TB > 3fache von ULN und beliebige AST) vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Empliciti ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Die rekonstituierte, verdünnte Lösung muss als intravenöse Infusion mit einer anfänglichen Infusionsrate von 0,5 ml/min gegeben werden. Wenn die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöht werden (siehe Tabelle 2). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von Empliciti vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn beachtet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, welche ELOTUZUMAB erhalten haben, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Prämedikation bestehend aus Dexamethason, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika und Paracetamol muss vor der Empliciti-Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 Prämedikation). Die Anzahl der infusionsbedingten Reaktionen war deutlich höher bei Patienten, welche keine Prämedikation erhalten haben.

Falls eines der Infusionsreaktionssymptome \geq Grad 2 erreicht, muss die Empliciti-Infusion unterbrochen und adäquate medizinische sowie weitere unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Die Vitalparameter sollten alle 30 Minuten für 2 Stunden nach Beendigung der Empliciti-Infusion überwacht werden. Wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist (Symptome \leq Grad 1), kann Empliciti mit der initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min erneut gestartet werden. Wenn die Symptome nicht wieder auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit sukzessive alle 30 Minuten bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Sehr schwerwiegende Infusionsreaktionen können ein dauerhaftes Absetzen der Empliciti-Therapie und eine Notfallbehandlung erfordern. Patienten mit leichten oder mäßigen Infusionsreaktionen können Empliciti mit einer reduzierten Infusionsgeschwindigkeit und strenger Überwachung erhalten (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Anwendungsbedingungen der Arzneimittel, welche mit Empliciti verwendet werden

Empliciti wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt, daher sind die Anwendungsbedingungen dieser Produkte

Tabelle 2: Infusionsgeschwindigkeit für Empliciti

| Zyklus 1, Dosis 1 | | Zyklus 1, Dosis 2 | | Zyklus 1, Dosis 3 und 4 und alle nachfolgenden Zyklen |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|---|
| Zeitspanne der Infusion | Geschwindigkeit | Zeitspanne der Infusion | Geschwindigkeit | Geschwindigkeit |
| 0–30 min | 0,5 ml/min | 0–30 min | 3 ml/min | 5 ml/min* |
| 30–60 min | 1 ml/min | \geq 30 min | 4 ml/min* | |
| \geq 60 min | 2 ml/min* | – | – | |

* Die Infusion sollte mit dieser Geschwindigkeit bis zum Ende fortgesetzt werden. Dauer: ungefähr 1 Stunde basierend auf dem Körpergewicht des Patienten.

übertragbar auf die Kombinationstherapie. Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden.

Infektionen

In klinischen Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom war die Inzidenz aller Infektionen, einschließlich Pneumonie, bei den mit Empliciti behandelten Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten überwacht und Infektionen mit entsprechender Behandlung therapiert werden.

Zusätzliche primäre Malignitäten (SPMs)

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, welche die Behandlung mit Empliciti kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason mit der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (Studie 1) verglichen hat, war die Inzidenz von SPMs, speziell der solider Tumore und Nicht-Melanom Hautkrebs in den mit Empliciti behandelten Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8). SPMs werden bekannter Weise mit einer Lenalidomid-Exposition in Zusammenhang gebracht. Diese war bei Patienten, die mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, länger als im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason. Die Anzahl der hämatologischen Malignitäten war in beiden Behandlungsarmen gleich. Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung von SPMs überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Empliciti ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P-450-Enzymen (CYPs) oder anderen Arzneimitteln metabolisierenden Enzymen abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Empliciti durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Empliciti kann mittels Serumelektrophorese (SPEP) und Serum-Immundefixations-Assays bei Patienten mit Multiplem Myelom nachgewiesen werden und dadurch die Beurteilung der Ansprechrate beeinflussen. ELOTUZUMAB im Serum des Patienten könnte einen kleinen Peak in der frühen Gamma-Region auf dem Chromatogramm der SPEP erzeugen, der dem IgG-kappa bei der Serum-Immundefixation entspricht. Diese Überlagerung kann die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens bzw. eines Re-

zidivs nach vorherigem vollständigem Ansprechen bei Patienten mit IgG-kappa-Myelomprotein beeinflussen.

Falls zusätzliche Peaks bei der Serum-Immundefixation festgestellt werden, sollte die Möglichkeit einer biklonalen Gammopathie ausgeschlossen werden.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Arzneimittel müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Empliciti darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit ELOTUZUMAB aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Falls die Partnerin im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet oder schwanger sein sollte, müssen männliche Patienten während der Behandlung und für einen Zeitraum von 180 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Über die Anwendung von ELOTUZUMAB während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. ELOTUZUMAB wird in Kombination mit Lenalidomid angewendet, welches während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Es liegen keine Daten zu tierexperimentellen Reproduktionsstudien vor, da es kein adäquates Tiermodell gibt. Empliciti sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit ELOTUZUMAB.

Die Fachinformationen der in Kombination mit Empliciti eingesetzten Medikamente müssen vor Therapiebeginn herangezogen werden. Wenn Empliciti mit Lenalidomid eingesetzt wird, besteht im Zusammenhang mit dieser Substanz das Risiko einer fetalen Schädigung, einschließlich schwerer lebensbedrohlicher Geburtsfehler. Daher ist es notwendig entsprechende Maßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft zu verhindern, wie Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests. Lenalidomid ist im Blut und Sperma der Patienten, welche mit diesem Medikament behandelt werden, nachweisbar. Bitte informieren Sie sich über Empfängnisverhütungsmaßnahmen, Übergang in Spermien und zusätzliche Informationen in der ent-



sprechenden Fachinformation. Patienten, die Empliciti in Kombination mit Lenalidomid erhalten, sollten die für Lenalidomid vorgeschriebenen Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen.

Stillzeit

Es ist unwahrscheinlich, dass Elotuzumab in die Muttermilch übergeht. Elotuzumab wird in Kombination mit Lenalidomid angewendet und aufgrund der Anwendung von Lenalidomid sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Elotuzumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Elotuzumab auf die männliche oder weibliche Fertilität nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der berichteten Nebenwirkungen ist es unwahrscheinlich, dass Empliciti die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Patienten, bei denen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, sollte, bis die Symptome abgeklungen sind, davon abgeraten werden Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdaten zu Elotuzumab wurden anhand von insgesamt 554 Patienten

in 6 klinischen Studien mit Multiplem Myelom, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (451 Patienten) oder Bortezomib und Dexamethason (103 Patienten) behandelt wurden, ermittelt. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die während einer Elotuzumab-Behandlung beobachtet wurde, war Pneumonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Elotuzumab (die bei > 10 % der Patienten auftraten) waren infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Husten, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie und Gewichtsverlust.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen von 554 Patienten mit Multiplem Myelom aufgeführt, die in 6 klinischen Studien mit Elotuzumab behandelt wurden.

Diese unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die expositionsabhängige Nebenwirkungshäufigkeit (alle Grad 3/4) in Studie 1, einer

klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 318) mit einer Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 317) verglichen, werden in Tabelle 4 auf Seite 4 dargestellt.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei ungefähr 10 % der mit Prämedikation behandelten Patienten, welche Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 318) erhielten, wurden in einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom (Studie 1) infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Anzahl der leichten bis mäßigen infusionsbedingten Reaktionen war > 50 % bei Patienten, welche keine Prämedikation erhalten haben. Alle berichteten infusionsbedingten Reaktionen waren \leq Grad 3. Infusionsbedingte Reaktionen von Grad 3 traten bei 1 % der Patienten auf. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Fieber, Schüttelfrost und Hypertonie. Bei 5 % aller Patienten war aufgrund infusionsbedingter Reaktionen eine Unterbrechung der Empliciti-Verabreichung für einen medianen Zeitraum von 25 Minuten notwendig. Bei 1 % aller Patienten musste die Infusion aufgrund der infusionsbedingten Reaktion abgebrochen werden. Bei 70 % (23/33) der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion entwickelt haben, trat diese während der ersten Gabe auf.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten mit Multiplem Myelom unter Behandlung mit Empliciti

| Organklassensystem | Nebenwirkungen | Gesamthäufigkeit | Häufigkeit Grad 3/4 |
|--|------------------------------|------------------|---------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Herpes Zoster ^a | Sehr häufig | Häufig |
| | Nasopharyngitis | Sehr häufig | Keine Meldungen |
| | Pneumonie ^b | Sehr häufig | Sehr häufig |
| | Infekt der oberen Atemwege | Sehr häufig | Häufig |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Lymphopenie ^c | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Erkrankungen des Immunsystems | Anaphylaktische Reaktion | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Hypersensitivität | Häufig | Gelegentlich |
| Psychiatrische Erkrankungen | Stimmungsschwankungen | Häufig | Keine Meldungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig | Gelegentlich |
| | Hypoästhesie | Häufig | Gelegentlich |
| Gefäßkrankungen | Tiefe Venenthrombose | Häufig | Häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten ^d | Sehr häufig | Gelegentlich |
| | Oropharyngeale Schmerzen | Häufig | Keine Meldungen |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhoe | Sehr häufig | Häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Nachtschweiß | Häufig | Keine Meldungen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen in der Brust | Häufig | Häufig |
| | Fatigue | Sehr häufig | Häufig |
| | Fieber | Sehr häufig | Häufig |
| Untersuchungen | Gewichtsverlust | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Infusionsbedingte Reaktionen | Häufig | Häufig |

^a Der Begriff Herpes Zoster ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Herpes Zoster, oraler Herpes und Herpesvirusinfektion.

^b Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Pneumonie, atypische Pneumonie, Bronchopneumonie, lobäre Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, Grippepneumonie und Pneumokokken-Pneumonie.

^c Der Begriff Lymphopenie beinhaltet folgende Bezeichnungen: Lymphopenie und verringerte Lymphozyten-Anzahl.

^d Der Begriff Husten beinhaltet folgende Bezeichnungen: Husten, produktiver Husten und sinubronchiales Syndrom.

Tabelle 4: Expositionsabhängige Nebenwirkungshäufigkeit für Empliciti-behandelte Patienten versus mit Lenalidomide und Dexamethason behandelten Patienten [einschließlich Mehrfach-Ereignissen aller behandelten Patienten]

| Nebenwirkung | Empliciti + Lenalidomid und Dexamethason N = 318 | | | | Lenalidomid und Dexamethason N = 317 | | | |
|----------------------------|--|---|-----------------------|---|---|---|-----------------------|---|
| | Alle Grade | | Grad 3/4 | | Alle Grade | | Grad 3/4 | |
| | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) | Anzahl der Ereignisse | Häufigkeit (Inzidenzrate/100 Patienten-jahre) |
| Diarrhoe | 303 | 59,2 | 19 | 3,7 | 206 | 49,3 | 13 | 3,1 |
| Fieber | 220 | 43,0 | 8 | 1,6 | 116 | 27,7 | 10 | 2,4 |
| Fatigue | 205 | 40,0 | 33 | 6,4 | 145 | 34,7 | 26 | 6,2 |
| Husten ^a | 170 | 33,2 | 1 | 0,2 | 85 | 20,3 | – | – |
| Nasopharyngitis | 151 | 29,5 | – | – | 116 | 27,7 | – | – |
| Infekt der oberen Atemwege | 129 | 25,2 | 2 | 0,4 | 95 | 22,7 | 4 | 1,0 |
| Lymphopenie ^b | 90 | 17,6 | 65 | 12,7 | 57 | 13,6 | 31 | 7,4 |
| Kopfschmerzen | 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 |
| Herpes Zoster ^d | 51 | 10,0 | 5 | 1,0 | 24 | 5,7 | 3 | 0,7 |
| Oropharyngeale Schmerzen | 45 | 8,8 | – | – | 17 | 4,1 | – | – |
| Gewichtsverlust | 44 | 8,6 | 4 | 0,8 | 20 | 4,8 | – | – |
| Nachtschweiß | 31 | 6,1 | – | – | 12 | 2,9 | – | – |
| Schmerzen in der Brust | 29 | 5,7 | 2 | 0,4 | 12 | 2,9 | 1 | 0,2 |
| Tiefe Venenthrombose | 26 | 5,1 | 18 | 3,5 | 12 | 2,9 | 7 | 1,7 |
| Hypoästhesie | 25 | 4,9 | 1 | 0,2 | 12 | 2,9 | – | – |
| Stimmungsschwankungen | 23 | 4,5 | – | – | 8 | 1,9 | – | – |
| Hypersensitivität | 10 | 2,0 | – | – | 4 | 1,0 | 1 | 0,2 |

^a Der Begriff Husten beinhaltet folgende Bezeichnungen: Husten, produktiver Husten und sinubronchiales Syndrom.

^b Der Begriff Lymphopenie beinhaltet folgende Bezeichnungen: Lymphopenie und verringerte Lymphozyten-Anzahl.

^c Der Begriff Pneumonie ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Pneumonie, atypische Pneumonie, Bronchopneumonie, lobäre Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, Grippepneumonie und Pneumokokken-Pneumonie.

^d Der Begriff Herpes Zoster ist ein übergeordneter Begriff für folgende Bezeichnungen: Herpes Zoster, oraler Herpes und Herpesvirusinfektionen.

Infektionen

Die Inzidenz für Infektionen, inklusive Pneumonie, war in dem mit Empliciti behandelten Arm höher als in dem Kontrollarm (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie (Studie 1) bei Patienten mit Multiplem Myelom wurden bei 81,4 % der Patienten mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 318) und bei 74,4 % der Patienten mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 317) Infektionen berichtet. Infektionen vom Grad 3–4 wurden bei 28 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 24,3 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Vereinzelt traten tödliche Infektionen auf. Diese wurden bei 2,5 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 2,2 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenz für Pneumonie war in dem mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Arm mit 15,1 % höher als 11,7 % in dem mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Arm. Einen tödlichen Verlauf hatten 0,6 % gegenüber 0 %.

Auftreten von weiteren primären Malignitäten (SPMs)

Die Inzidenz für SPMs war in dem mit Empliciti behandelten Arm höher als in dem Kontrollarm (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom (Studie 1) wurden bei 6,9 % des mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patientenarms (N = 318) und bei 4,1 % des Lenalidomid und Dexamethasonarms (N = 317) invasive SPMs beobachtet. Weitere primäre Malignitäten werden bekannter Weise mit einer Lenalidomid-Exposition in Zusammenhang gebracht. Dies war bei Patienten, die mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, länger als bei Lenalidomid und Dexamethason. Die Anzahl der hämatologischen Malignitäten war in beiden Behandlungsarmen gleich (1,6 %). Solide Tumore wurden bei 2,5 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet. Nicht-Melanombedingter Hautkrebs wurde bei 3,1 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason be-

handelten Patienten und bei 1,6 % der mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten berichtet.

Tiefe Venenthrombose

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom (Studie 1) wurden bei 7,2 % des mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patientenarms (N = 318) und bei 3,8 % des Lenalidomid und Dexamethasonarms (N = 317) tiefe Venenthrombosen beobachtet. Unter den Patienten, die mit Aspirin behandelt wurden, wurden tiefe Venenthrombosen bei 4,1 % der mit Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) behandelten Patienten berichtet und bei 1,4 % der Patienten, die mit Lenalidomid und Dexamethason (Ld) behandelt wurden. Die Anzahl an beobachteten tiefen Venenthrombosen war bei Patienten, welche eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten haben, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (2,2 % in beiden Behandlungsarmen). Für Patienten, welche Vitamin-K-Antagonisten erhalten haben, lag der Anteil bei 0 % der mit E-Ld behandelten Patienten und bei 6,7 % der mit Ld behandelten Patienten.

**Immunogenität**

Wie bei allen therapeutisch eingesetzten Proteinen besteht auch bei Empliciti ein Immunogenitätspotenzial.

Von 390 Patienten aus vier Studien, die mit Empliciti behandelt wurden und auswertbar waren für einen Nachweis von Anti-Elotuzumab-Antikörpern, wurden 72 Patienten (18,5 %) mittels eines Elektrochemilumineszenz-Assays positiv auf unter der Behandlung aufgetretene Anti-Elotuzumab-Antikörper getestet. Neutralisierende Antikörper wurden bei 19 von 299 Patienten in Studie 1 nachgewiesen. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten trat die Immunogenität während der frühen Behandlungsphase vorübergehend auf und klang nach 2 bis 4 Monaten ab. Basierend auf den Ergebnissen der Populationspharmakokinetik und der Analyse des Ansprechens im Verhältnis zur Exposition, besteht kein klarer Kausalzusammenhang zwischen der Entwicklung von Anti-Elotuzumab-Antikörpern und einer veränderten Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder eines veränderten Toxizitätsprofils.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es wurde von einem Patienten berichtet, der mit 23,3 mg/kg Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason überdosiert wurde. Dieser Patient hatte keine Symptome, benötigte keine Behandlung der Überdosierung und konnte die Elotuzumab-Therapie fortsetzen.

In klinischen Studien wurden ungefähr 78 Patienten ausgewertet, die 20 mg/kg Elotuzumab ohne erkennbare toxische Wirkung erhalten hatten.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Zudem sollte eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Elotuzumab ist ein immunaktivierender, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher spezifisch an der Zielstruktur SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation

Molecule Family Member 7) bindet. SLAMF7 wird in hohem Maße auf Zellen des Multiplen Myeloms, unabhängig von zytogenetischen Abweichungen exprimiert. SLAMF7 wird ebenfalls auf Natürlichen Killerzellen, normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen einschließlich einigen T-Zell-Untergruppen, Monozyten, B-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) exprimiert, jedoch nicht im normalen Gewebe oder auf hämatopoetischen Stammzellen.

Elotuzumab aktiviert direkt die Natürlichen Killerzellen sowohl über SLAMF7-Bindung als auch über den Fc-Rezeptor, welche die Anti-Myelom-Aktivität *in vitro* verstärkt. Elotuzumab bindet ebenfalls an SLAMF7 der Multiplen Myelomzellen und erleichtert so die Interaktion mit Natürlichen Killerzellen, um die Elimination der Myelomzellen durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)) zu vermitteln. In nicht-klinischen Modellen zeigte Elotuzumab synergistische Effekte, wenn es in Kombination mit Lenalidomid oder Bortezomib eingesetzt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei randomisierte, offene Studien durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Empliciti (Elotuzumab) bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die vorher bereits eine oder mehrere Therapien erhalten haben, zu untersuchen. Studie 1 lieferte die entscheidenden Daten für die Indikation von Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Studie 1

Es wurde eine randomisierte, offene Studie durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Empliciti (Elotuzumab) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom, die vorher bereits eine bis drei Therapien erhalten haben, zu untersuchen. Alle Patienten hatten eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie. 6 % der Patienten hatten zuvor eine Lenalidomid Behandlung erhalten. Auf Lenalidomid refraktäre Patienten wurden ausgeschlossen. Von einer autologen Stammzelltransplantation (SCT) mussten sich die Patienten für mindestens 12 Wochen nach einer Transplantation erholen und von einer allogenen SCT 16 Wochen. Patienten mit einer kardialen Amyloidose oder Plasmazell-Leukämie waren von dieser Studie ausgeschlossen.

Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason zu erhalten. Die Behandlung wurde in einem 4-wöchigen Zyklus verabreicht bis eine Progression beobachtet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Elotuzumab 10 mg/kg wurde in den ersten 2 Zyklen jede Woche und anschließend alle 2 Wochen intravenös verabreicht. Vor der Empliciti-Infusion wurde Dexamethason in geteilter Dosis gegeben: Eine orale Dosis von 28 mg und eine intravenöse Dosis von 8 mg. In der Kontrollgruppe und in Wochen ohne Empliciti wurde Dexamethason wöchentlich als Einmal-

dosis von 40 mg oral gegeben. In den ersten 3 Wochen jedes Zyklus wurde täglich Lenalidomid 25 mg oral verabreicht. Die Bewertung des Tumoransprechens wurde alle 4 Wochen durchgeführt.

Insgesamt wurden 646 Patienten randomisiert und behandelt: 321 Patienten erhielten Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und 325 Patienten erhielten Lenalidomid und Dexamethason.

Demographie und Ausgangsmerkmale waren in den Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Altersbereich 37 bis 91 Jahre). 57 % der Patienten waren älter als 65 Jahre, 60 % der Patienten waren männlich, 84 % der Studienpopulation war kaukasisch, 10 % asiatisch und 4 % afro-amerikanisch. Gemäß ISS (International Staging System) Klassifizierung waren 43 % der Patienten ISS Stage I, 32 % Stage II und 21 % Stage III. 32 % bzw. 9 % der Patienten zeigten ein hohes Risiko in den zytogenetischen Kategorien del17p bzw. t(4;14). Die mediane Anzahl an vorangegangenen Therapien betrug 2. 35 % der Patienten sprachen nicht auf die Therapie an (Progression während oder innerhalb von 60 Tagen der letzten Therapie) und bei 65 % trat ein Rezidiv auf (Progression 60 Tage nach der letzten Therapie). Vorherige Therapien beinhalteten: Stammzelltransplantation (55 %), Bortezomib (70 %), Melphalan (65 %), Thalidomid (48 %) und Lenalidomid (6 %).

Die primären Endpunkte dieser Studie waren progressionsfreies Überleben (PFS), welches mittels Hazard Ratio (HR) beurteilt wurde, und Gesamtansprechrate (ORR). Beide Endpunkte wurden von einem verblindeten, unabhängigen Review Komitee bewertet. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 5 und Abbildung 1 auf Seite 6 dargestellt. Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen betrug 19 für den Empliciti-Arm und 14 für den Vergleichsarm.

Die beobachteten Verbesserungen im PFS waren zwischen den Untergruppen konsistent unabhängig vom Alter (< 65 versus ≥ 65 Jahre), vom Risikostatus, vom Vorhandensein oder Abwesenheit der zytogenetischen Kategorien del17p oder t(4;14), ISS-Stage, Anzahl vorangegangener Therapien, vorheriger immunmodulatorischer Exposition, vorheriger Bortezomib-Exposition, Rezidiv oder refraktärem Status oder der Nierenfunktion, wie in Tabelle 6 auf Seite 7 gezeigt.

Die 1-, 2- und 3-Jahres Gesamtüberlebensraten waren 91 %, 73 % und 60 % für die Empliciti-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason respektive 83 %, 69 % und 53 % für die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (siehe Abbildung 2 auf Seite 8).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Multiplen Myeloms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 1

| | Empliciti + Lenalidomid/Dexamethason N = 321 | Lenalidomid/Dexamethason N = 325 |
|--|--|-------------------------------------|
| PFS (Intended-to-treat (ITT)) | | |
| Hazard Ratio [97,61 % Konfidenzintervall (KI)] | | 0,68 [0,55; 0,85] |
| Stratifizierter Log-Rank Test p-Wert ^a | | 0,0001 |
| 1-Jahres PFS Rate (%) [95 % KI] | 68 [63; 73] | 56 [50; 61] |
| 2-Jahres PFS Rate (%) [95 % KI] | 39 [34; 45] | 26 [21; 31] |
| 3-Jahres PFS Rate ^b (%) [95 % KI] | 23 [18; 28] | 15 [10; 20] |
| Medianes PFS in Monaten [95 % KI] | 18,5 [16,5; 21,4] | 14,3 [12,0; 16,0] |
| Ansprechen | | |
| Gesamtansprechen (Overall Response = ORR) (ORR) ^c n (%) [95 % KI] | 252 (78,5) [73,6; 82,9] | 213 (65,5) [60,1; 70,7] |
| p-Wert ^d | | 0,0002 |
| Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR) (CR + sCR) ^e n (%) | 14 (4,4) ^f | 24 (7,4) |
| Sehr gutes teilweises Ansprechen (Very Good Partial Response = VGPR) (VGPR) n (%) | 91 (28,3) | 67 (20,6) |
| Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR) (RR/PR) n (%) | 147 (45,8) | 122 (37,5) |
| Kombiniertes Ansprechen (CR+sCR+VGPR) n (%) | 105 (32,7) | 91 (28,0) |
| Gesamtüberleben (OS)^g | | |
| Hazard Ratio [95 % KI] | | 0,77 [0,61; 0,97] |
| Stratifizierter Log-Rank Test p-Wert | | 0,0257 ^h |
| Medianes OS in Monaten [95 % KI] | 43,7 (40,34; NE) | 39,6 (33,25; NE) |

^a p-Wert basiert auf dem nach B2-Mikroglobulin (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), der Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (1 versus 2 oder 3) und vorherigen immunmodulatorischen Therapien (keine versus vorheriges Thalidomid alleine versus andere) stratifizierten Log-Rank-Test.

^b Basierend auf einer vorspezifizierten 3-Jahres-PFS-Analyse mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten.

^c Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

^d p-Wert basierend auf dem nach B2-Mikroglobulin (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), der Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (1 versus 2 oder 3) und vorherigen immunmodulatorischen Therapien (keine versus vorheriges Thalidomid allein versus andere) stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test.

^e Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR) + stringentes vollständiges Ansprechen (stringent complete response = sCR).

^f Die vollständige Ansprechrate in der Empliciti-Gruppe könnte aufgrund der Beeinflussung der Immunfixations-Assays und Serumelektrophorese-Assays durch den monoklonalen Antikörper Elotuzumab unterschätzt worden sein.

^g Basierend auf einer vorspezifizierten OS-Interimsanalyse mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 35,4 Monaten.

^h Die OS-Interimsanalyse erfüllte nicht die im Protokoll spezifizierten OS-Grenzen, um die Studie vorzeitig zu beenden (p ≤ 0,014).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Elotuzumab wurde bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht.

Resorption

Elotuzumab wird via intravenöse Gabe appliziert und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Elotuzumab lag im Bereich von 36 ml/kg bis 70 ml/kg (2,3–4,6 l für einen durchschnittlichen Patienten) und war dosisunabhängig, wenn diese im Bereich von 0,5 mg/kg bis 20 mg/kg lag.

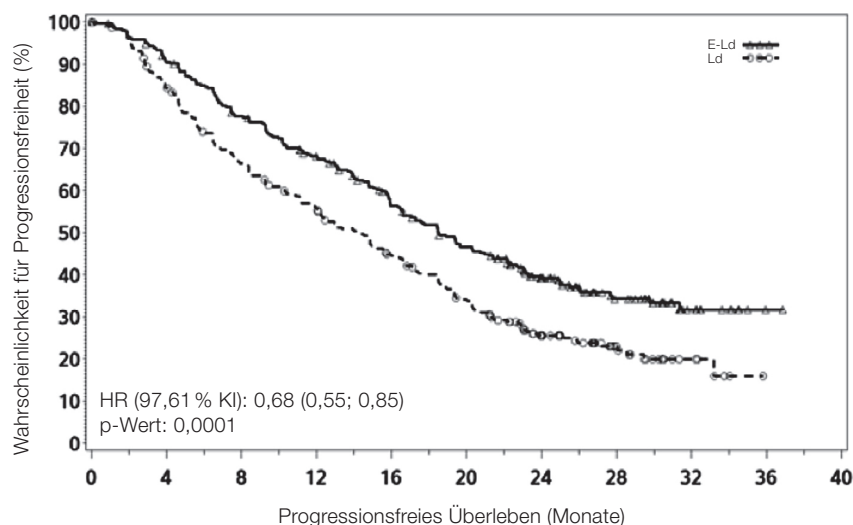
Biotransformation

Die Verstoffwechselung von Elotuzumab wurde nicht bestimmt. Es wird angenommen, dass Elotuzumab als monoklonaler IgG-Antikörper über katabolische Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäure abgebaut wird.

Elimination

Nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg/kg Elotuzumab lag die Clearance bei 13,2 ml/Tag/kg. Elotuzumab zeigt eine nicht lineare Pharmakokinetik. Mit einer von 17,5 auf

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

**Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse für die Untergruppen**

| Beschreibung der Untergruppe | E-Ld N = 321 Medianes PFS in Monaten [95 % KI] | Ld N = 325 Medianes PFS in Monaten [95 % KI] | HR [95 % KI] |
|--|---|---|-------------------|
| Alter | | | |
| < 65 Jahre | 19,4 [15,9; 23,1] | 15,7 [11,2; 18,5] | 0,74 [0,55; 1,00] |
| ≥ 65 Jahre | 18,5 [15,7; 22,2] | 12,9 [10,9; 14,9] | 0,64 [0,50; 0,82] |
| Risikofaktoren | | | |
| Hohes Risiko | 14,8 [9,1; 19,6] | 7,2 [5,6; 11,2] | 0,63 [0,41; 0,95] |
| Normales Risiko | 19,4 [16,5; 22,7] | 16,4 [13,9; 18,5] | 0,75 [0,59; 0,94] |
| Zytogenetische Kategorie | | | |
| Vorhandensein von del17p | 19,6 [15,8; NE] | 14,9 [10,6; 17,5] | 0,65 [0,45; 0,93] |
| Abwesenheit von del17p | 18,5 [15,8; 22,1] | 13,9 [11,1; 16,4] | 0,68 [0,54; 0,86] |
| Vorhandensein von t(4;14) | 15,8 [8,4; 18,4] | 5,5 [3,1; 10,3] | 0,55 [0,32; 0,98] |
| Abwesenheit von t(4;14) | 19,6 [17,0; 23,0] | 14,9 [12,4; 17,1] | 0,68 [0,55; 0,84] |
| ISS Stage | | | |
| 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] |
| Vorangegangene Therapien | | | |
| Vorangegangene Therapielinie = 1 | 18,5 [15,8; 20,7] | 14,5 [10,9; 17,5] | 0,71 [0,54; 0,94] |
| Vorangegangene Therapielinien = 2 oder 3 | 18,5 [15,9; 23,9] | 14,0 [11,1; 15,7] | 0,65 [0,50; 0,85] |
| Vorherige Thalidomid-Exposition | 18,4 [14,1; 23,1] | 12,3 [9,3; 14,9] | 0,61 [0,46; 0,80] |
| Keine vorherige immunmodulatorische Exposition | 18,9 [15,8; 22,2] | 17,5 [13,0; 20,0] | 0,78 [0,59; 1,04] |
| Vorherige Bortezomib-Exposition | 17,8 [15,8; 20,3] | 12,3 [10,2; 14,9] | 0,67 [0,53; 0,84] |
| Keine vorherige Bortezomib-Exposition | 21,4 [16,6; NE] | 17,5 [13,1; 21,3] | 0,70 [0,48; 1,00] |
| Therapieansprechen | | | |
| Rezidiv | 19,4 [16,6; 22,2] | 16,6 [13,0; 18,9] | 0,75 [0,59; 0,96] |
| Refraktär | 16,6 [14,5; 23,3] | 10,4 [6,6; 13,3] | 0,55 [0,40; 0,76] |
| Nierenfunktion | | | |
| Basiswert CrCl < 60 ml/min | 18,5 [14,8; 23,3] | 11,7 [7,5; 17,4] | 0,56 [0,39; 0,80] |
| Basiswert CrCl ≥ 60 ml/min | 18,5 [15,9; 22,2] | 14,9 [12,1; 16,7] | 0,72 [0,57; 0,90] |

5,8 ml/Tag/kg sinkenden Clearance bei einer steigenden Dosierung von 0,5 bis 20 mg/kg, lässt es auf eine zielstrukturvermittelte Clearance schließen, was in einem überproportionalen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) resultiert. Nach Absetzen von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, wird die Elotuzumab-Konzentration innerhalb von 3 Monaten auf ca. 3 % der in der Population prognostizierten maximalen Steady-State Serum Konzentration sinken (circa 97 % Washout, was geschätzt 5 Halbwertszeiten entspricht).

Spezielle Patientenpopulationen

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse, welche Daten von 375 Patienten beinhaltet, wird eine gewichtsbasierte Dosierung unterstützt, da die Clearance von Elotuzumab mit steigendem Körpergewicht zunimmt. Die Populations-PK-Analyse lässt darauf schließen, dass folgende Faktoren keinen klinisch wichtigen Effekt auf die

Clearance von Elotuzumab haben: Alter (37 bis 88 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, LDH-Basispiegel, Albumin, eingeschränkte Nierenfunktion und leicht eingeschränkte Leberfunktion.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine offene Studie untersuchte die Pharmakokinetik von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom mit unterschiedlichen Schweregraden von eingeschränkter Nierenfunktion (die Klassifizierung erfolgte anhand der CrCl-Werte). Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Elotuzumab wurde bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl > 90 ml/min; N = 8), schwer eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dialysepflichtigkeit (CrCl < 30 ml/min; N = 9) oder Nierenerkrankungen im Endstadium mit Dialysepflichtigkeit (CrCl < 30 ml/min; N = 9), untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in

der Pharmakokinetik von Elotuzumab zwischen Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (mit und ohne Dialysepflicht) und Patienten mit normaler Nierenfunktion gefunden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Empliciti ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der hauptsächlich durch Katabolismus abgebaut wird. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der Abbau von der Leberfunktion beeinflusst wird. Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf den Abbau von Empliciti wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion untersucht (Gesamtbilirubin [TB] ≤ der oberen Normgrenze [ULN] und AST > ULN oder TB < das 1 bis 1,5-fache von ULN und beliebige AST; N = 33). Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Elimination von Elotuzumab zwischen Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion und Patienten mit normaler Leberfunktion ge-

Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Bristol-Myers Squibb

funden. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (TB > 1,5 bis 3-fache von ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (TB > 3-fache von ULN und beliebige AST) vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elotuzumab erkennt nur humanes SLAMF7-Protein. Da Elotuzumab nicht-humane Formen des SLAMF7-Proteins nicht erkennt, sind *in vivo* Sicherheitsdaten von Tierstudien nicht relevant. Deswegen gibt es keine Kanzerogenitätsdaten von Elotuzumab bei Tieren und es wurden keine Fertilitäts- und Embryo-fötale Toxizitätsstudien durchgeführt. Nicht-klinische Sicherheitsdaten beruhen vorwiegend auf limitierten *in vitro* Studien mit humanen Zellen/humanem Gewebe, bei welchen keine Sicherheitsbefunde identifiziert wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumcitrat
Citronensäuremonohydrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich aus der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel überführt werden.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C–8°C für 24 Stunden nachgewiesen.

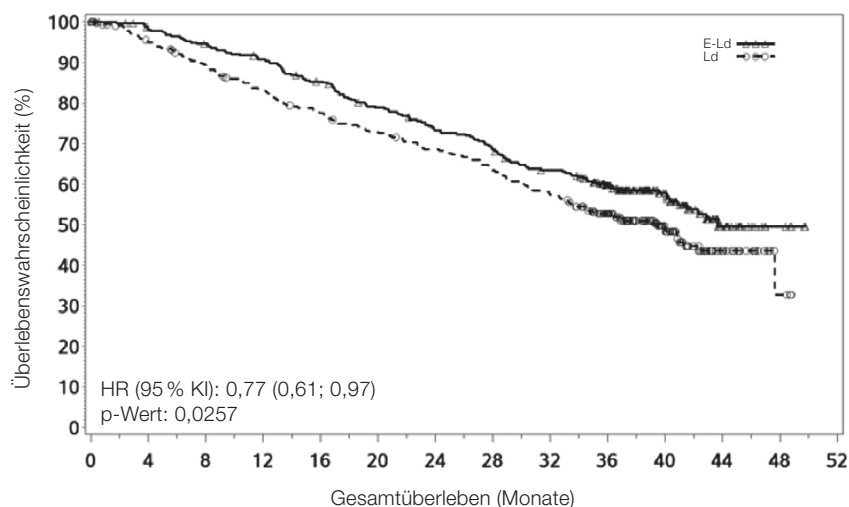
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort infundiert werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C–8°C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sowohl die rekonstituierte als auch die verdünnte Lösung nicht einfrieren. Die Infusionslösung kann maximal 8 Stunden von den insgesamt 24 Stunden bei 20°C–25°C und Raumlicht aufbewahrt werden. Diese Zeitspanne von 8 Stunden sollte die Zeitdauer für die Infusion des Arzneimittels mit beinhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Abbildung 2: Gesamtüberleben



Anzahl der Patienten unter Risiko

| | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| 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 |

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) verschlossen mit einem grauen Butylgummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumbördelkappe mit einem Polypropylen Flip-Off-Verschluss, die entweder 300 mg oder 400 mg Elotuzumab enthält. Der Flip-Off-Verschluss ist bei der 300-mg-Durchstechflasche elfenbeinfarbig und bei der 400-mg-Durchstechflasche blau.
Packinggröße 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Berechnung der Dosis

Berechnen Sie die Dosis (mg) und Anzahl der benötigten Durchstechflaschen für die Dosierung von 10 mg/kg anhand des Körpergewichts des Patienten. Möglicherweise wird mehr als eine Empliciti-Durchstechflasche benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Elotuzumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg × 10.

Zubereitung der Infusion

Rekonstituieren Sie jede Empliciti-Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einer Spritze adäquater Größe und Kanüle (18 Gauge oder kleiner), wie in Tabelle 7 auf Seite 9 beschrieben. Während Sie das Wasser für Injektionszwecke einfüllen, kann ein leichter Gegendruck zu spüren sein, was als normal zu betrachten ist.

- Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht und mischen Sie die Lösung, indem Sie die Durchstechflasche kreisförmig schwenken, um den lyophilisierten Kuchen zu lösen. Anschließend drehen

Sie die Durchstechflasche einige Male auf den Kopf, um evtl. vorhandene Pulverreste vom oberen Teil der Durchstechflasche oder des Stopfens zu lösen. Vermeiden Sie schnelle Bewegungen, NICHT SCHÜTTELN. Das lyophilisierte Pulver sollte sich in weniger als 10 Minuten auflösen.

- Nachdem sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben, sollte die rekonstituierte Lösung noch 5 bis 10 Minuten stehen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis blassgelb und klar bis stark opaleszierend. Empliciti sollte vor der Verwendung visuell auf Schwebstoffteilchen und Verfärbung überprüft werden. Verwerfen Sie die Lösung, wenn Sie Schwebstoffteilchen oder eine Verfärbung wahrnehmen.
- Nach der Rekonstitution entnehmen Sie das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus jeder Durchstechflasche bis zu einem maximalen Volumen von 16 ml aus der 400-mg-Durchstechflasche und maximal 12 ml aus der 300-mg-Durchstechflasche. Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung entweder mit 230 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder mit 230 ml 5% Glukose-Lösung für Injektionszwecke in einen Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Infusionsbeutel. Unabhängig von der zu verabreichenden Empliciti-Dosis sollte das Volumen der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder der 5% Glukose-Lösung für Injektionszwecke so angepasst werden, dass es 5 ml/kg des Körpergewichts des Patienten nicht übersteigt.

Anwendung

Die gesamte Empliciti-Infusion sollte über ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2–1,2 µm) mittels automatischer Infusionspumpe verabreicht werden.



Tabelle 7: Anweisungen zur Rekonstitution

| Wirkstärke | Zur Rekonstitution benötigte Menge an Wasser für Injektionszwecke | Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung in einer Empliciti-Durchstechflasche (inklusive des Volumens, welches durch den Feststoffkuchen verdrängt wurde) | Konzentration nach Rekonstitution |
|--------------------------|---|--|-----------------------------------|
| 300-mg-Durchstechflasche | 13,0 ml | 13,6 ml | 25 mg/ml |
| 400-mg-Durchstechflasche | 17,0 ml | 17,6 ml | 25 mg/ml |

Die Empliciti-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC- und Polyolefin-Behältnissen
- PVC-Infusionssets
- Polyethersulfon- und Nylon-In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm.

Empliciti sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min gestartet werden. Falls die Infusion vom Patienten gut vertragen wird, kann die Infusionsgeschwindigkeit wie in Tabelle 2 auf Seite 2 beschrieben schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung). Die maximale Infusionsgeschwindigkeit sollte 5 ml/min nicht übersteigen.

Die Empliciti-Infusion sollte unverzüglich verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sowohl die rekonstituierte als auch die verdünnte Lösung nicht einfrieren. Die Infusionslösung kann maximal 8 Stunden von den insgesamt 24 Stunden bei 20 °C–25 °C und Raumlicht aufbewahrt werden. Diese Zeitspanne von 8 Stunden sollte die Zeitdauer für die Infusion des Arzneimittels mit beinhalten.

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Telefon: (089) 1 21 42-0
Telefax: (089) 1 21 42-3 92

Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: medwiss.info@bms.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt