

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

PrEmpliciti*

elotuzumab

Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse

Fioles de 300 mg et de 400 mg

Norme reconnue

Antinéoplasique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date d'approbation :
21 juin 2016

* MC de Bristol-Myers Squibb Company
Numéro de contrôle de la présentation : 188144

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	32

PrEmpliciti*

elotuzumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Concentration après reconstitution	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Poudre lyophilisée apyrogène pour perfusion		Sucrose <i>Pour obtenir la liste complète, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	340 mg	25 mg/mL (300 mg après reconstitution)	
	440 mg	25 mg/mL (400 mg après reconstitution)	

DESCRIPTION

EMPLICITI (elotuzumab) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre l'antigène CS1 (aussi appelé SLAMF7 pour *Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family member 7*), une glycoprotéine de surface cellulaire. EMLICITI est constitué des régions déterminant la complémentarité de l'anticorps murin MuLuc63 greffé sur des structures de chaînes lourdes et de chaînes légères kappa d'IgG1 humaine. EMLICITI est produit dans des cellules NS0 (*non-secreting null*) par la technique de l'ADN recombinant. Il a été démontré que l'IgG1 purifiée de l'elotuzumab a une affinité variant de 30 à 45 nM pour l'antigène SLAMF7.

EMPLICITI est une poudre lyophilisée apyrogène dont la couleur varie de blanc à blanc cassé, offerte en deux teneurs sous forme de pain entier ou fragmenté. EMLICITI pour perfusion, à 400 mg par fiole, et EMLICITI pour perfusion, à 300 mg par fiole, sont des produits lyophilisés, apyrogènes et stériles, à usage unique. EMLICITI pour perfusion est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution dont la concentration protéique est de 25 mg/mL. Avant l'administration par voie intraveineuse, la solution reconstituée est diluée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, ou de dextrose à 5 % pour injection, USP, afin d'obtenir une concentration protéique de 1 mg/mL à 6 mg/mL (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EMPLICITI est indiqué, en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ont reçu un à trois traitements antérieurs.

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

Parmi les 646 patients inscrits à l'étude clinique pivot sur EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, 57 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Le nombre de patients de 65 ans ou plus était semblable d'un groupe de traitement à l'autre. Les deuxièmes tumeurs malignes primitives étaient plus courantes chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. On n'a signalé aucune autre différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité entre ces patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (moins de 65 ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EMPLICITI chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

EMPLICITI est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'elotuzumab ou à l'un de ses ingrédients ou à un composant du contenant (voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

EMPLICITI étant administré en association avec d'autres médicaments, les contre-indications de ces médicaments s'appliquent aussi au traitement d'association avec EMLICITI. **Il faut consulter les renseignements thérapeutiques de tous les médicaments utilisés en association avec EMLICITI avant d'amorcer le traitement.**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

EMPLICITI (elotuzumab) doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints du cancer.

Généralités

EMPLICITI étant administré en association avec d'autres médicaments, les mises en garde et précautions de ces médicaments s'appliquent aussi au traitement d'association avec EMLICITI, **notamment le risque potentiel d'effets nocifs chez le fœtus, la présence dans le sang et le sperme et la transmission par ceux-ci, ainsi que les interdictions de don de sang et de sperme. Il faut consulter les renseignements thérapeutiques locaux de tous les médicaments utilisés en association avec EMLICITI avant d'amorcer le traitement. Voir Femmes enceintes : et Femmes qui allaitent.**

Réactions à la perfusion

EMPLICITI peut provoquer des réactions à la perfusion qui pourrait nécessiter l'interruption de l'administration d'EMPLICITI. Des réactions à la perfusion se sont produites chez environ 10 % des patients traités par EMLICITI dans le cadre d'essais cliniques. Les réactions à la perfusion sont plus fréquentes au cours de la première perfusion mais peuvent aussi survenir après n'importe quelle perfusion, même lorsque les patients ont reçu des médicaments en prophylaxie. Les symptômes les plus fréquents de réaction à la perfusion comprennent la fièvre, les frissons et l'hypertension.

Une prémédication comprenant de la dexaméthasone, un antagoniste des récepteurs H1, un antagoniste des récepteurs H2 et de l'acétaminophène, doit être administrée avant la perfusion d'EMPLICITI (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

En présence d'une réaction à la perfusion de grade 2 ou plus, la perfusion d'EMPLICITI doit être interrompue et des mesures médicales et de soutiens appropriées doivent être entreprises. On doit surveiller les signes vitaux toutes les 30 minutes pendant les deux heures suivant la fin de la perfusion d'EMPLICITI. Une fois la réaction résolue (grade 1 ou moins), l'administration d'EMPLICITI peut être reprise, à la vitesse de perfusion initiale de 0,5 mL/minute. Si les symptômes ne réapparaissent pas, la vitesse de perfusion peut être augmentée graduellement toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 5 mL/minute (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les réactions très graves à la perfusion peuvent nécessiter l'abandon définitif du traitement par EMLICITI et nécessiter un traitement d'urgence. Chez les patients présentant des réactions légères à la perfusion, EMLICITI peut être administré à une vitesse de perfusion réduite, sous une étroite surveillance.

Infection

Des infections, notamment des infections opportunistes graves qui peuvent mettre la vie en danger, ont été observées plus souvent chez les patients qui ont été traités par l'elotuzumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone que chez les patients qui ont été traités par la lénalidomide et la dexaméthasone, dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple et qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les infections les plus courantes qui sont apparues le plus souvent chez les patients traités par l'elotuzumab ont été la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, la pneumonie et le zona. On doit surveiller étroitement les patients qui présentent des signes d'infection et rapidement instaurer un traitement.

Carcinogenèse et mutagenèse

Des deuxième tumeurs malignes primitives et invasives, y compris des cancers de la peau et des tumeurs solides, ont été observées plus fréquemment chez les patients ayant reçu EMPLICITI, en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, que chez les patients ayant reçu la lénalidomide et la dexaméthasone seulement. On n'a constaté aucune augmentation du taux de deuxième tumeurs hématologiques malignes et primitives. Les deuxième tumeurs malignes primitives sont reconnues pour être associées à l'exposition à la lénalidomide, dont l'ampleur a augmenté chez les patients traités par Empliciti en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, par rapport à la lénalidomide et à la dexaméthasone seulement. On doit surveiller les patients afin de détecter l'apparition de deuxième tumeurs malignes primitives (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Effets cardiovasculaires

Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple (ELOQUENT-2), des thromboses veineuses profondes ont été signalées chez 7,2 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (n = 318) ainsi que chez 3,8 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone (n = 317). L'embolie pulmonaire a été signalée chez 3,5 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone ainsi que chez 2,5 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone.

Fonction hépatique

Une élévation des taux d'enzymes hépatiques (le rapport aspartate transaminase/alanine transaminase [AST/ALT] était équivalent à plus de 3 fois la limite supérieure, le taux de bilirubine totale était équivalent à plus de 2 fois la limite supérieure et le taux de phosphatase alcaline était équivalent à moins de 2 fois la limite supérieure) correspondant à une hépatotoxicité a été signalée chez 2,5 % et 0,6 % des patients traités par E-Ld et Ld, respectivement, dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple (N = 635). Deux patients présentant une hépatotoxicité ont été incapables de poursuivre le traitement; toutefois, 6 des 8 patients ont connu une résolution et ont pu continuer le traitement. Surveiller périodiquement les taux d'enzymes hépatiques. Mettre fin au traitement par EMPLICITI lorsque l'élévation des taux d'enzymes hépatiques atteint un grade 3 ou plus. La poursuite du traitement peut être envisagée après que les taux soient de retour aux valeurs initiales.

Interférence avec l'établissement de la réponse complète

EMPLICITI est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG kappa pouvant être détecté aussi bien par électrophorèse des protéines sériques (SPEP) que par immunofixation (IFE) servant à la surveillance clinique de la protéine M endogène (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Cette interférence peut avoir des répercussions sur l'établissement de la réponse complète et, éventuellement, sur la survenue d'une rechute après l'obtention d'une réponse complète chez les patients atteints d'un myélome qui produit la protéine de type IgG kappa.

Populations particulières

Femmes enceintes :

EMPLICITI n'a pas été évalué chez les femmes enceintes dans le cadre d'essais cliniques et aucune étude de reproduction animale n'a été menée sur EMPLCITI.

EMPLICITI est administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. La lénalidomide, peut entraîner des effets nocifs sur l'embryon ou le fœtus, est contre-indiquée durant la grossesse en raison du risque d'effets nocifs sur le fœtus, tels que des anomalies congénitales graves qui peuvent mettre la vie en danger. En raison de la présence de lénalidomide dans le sperme et de sa transmission, consulter la monographie de produit pour connaître les exigences en matière de contraception et obtenir de plus amples renseignements.

Femmes qui allaitent :

Il n'existe aucune donnée sur la présence d'EMPLICITI dans le lait maternel ni sur l'effet de l'elotuzumab sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons lié à l'administration d'EMPLICITI en concomitance avec la lénalidomide et la dexaméthasone, l'allaitement n'est pas recommandé. Veuillez consulter les monographies de produit de la lénalidomide et de la dexaméthasone pour de plus amples renseignements.

Enfants (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EMPLICITI chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

Parmi les 646 patients inscrits à l'étude clinique pivot sur EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, 57 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Le nombre de patients de 65 ans ou plus était semblable d'un groupe de traitement à l'autre. Les deuxièmes tumeurs malignes primitives étaient plus courantes chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale de gravité variable, selon une étude limitée évaluant l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'elotuzumab administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. De plus, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de cibler la fonction rénale de départ comme covariable modifiant la clairance de l'elotuzumab (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ont reçu de 1 à 3 traitements antérieurs a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase III, contrôlée et à répartition aléatoire (n = 318). Des renseignements à l'appui relativement à l'innocuité d'EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone ont été recueillis dans le cadre d'une étude de phase Ib à doses croissantes (n = 101).

Les données sur l'innocuité décrites dans la présente section proviennent d'un essai ouvert mené à répartition aléatoire auprès de patients atteints de myélome multiple ayant déjà été traités. Dans le cadre de cette étude, EMLICITI à 10 mg/kg a été administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. Pour l'évaluation des réactions indésirables, EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone a été comparé à la lénalidomide et la dexaméthasone seules.

Ces données reflètent l'exposition de 318 patients à EMLICITI et de 317 au traitement témoin, le nombre médian de cycles de traitement étant de 19 avec EMLICITI et de 14 dans le groupe témoin. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 65,4 % des patients traités par EMLICITI et 56,5 % des patients du groupe témoin. Les réactions indésirables graves le plus fréquemment observées dans le groupe recevant EMLICITI, par rapport à celles observées dans le groupe témoin étaient : pneumonie (15,4 % p/r à 11 %), infection des voies respiratoires (3,1 % p/r à 1,3 %), embolie pulmonaire (3,1 % p/r à 2,5 %) et zona (0,9 % p/r à 0,6 %).

La proportion de patients qui a abandonné toute composante du schéma thérapeutique en raison de réactions indésirables (voir l'énumération ci-dessous) était comparable dans les deux groupes de traitement; elle était de 6,0 % chez les patients traités par EMLICITI et de 6,3 % chez les patients recevant le traitement témoin.

Réactions indésirables du médicament déterminées au cours des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité décrites dans la présente section proviennent d'un essai ouvert mené à répartition aléatoire (Eloquent-2) auprès de patients atteints de myélome multiple qui avaient déjà reçu de 1 à 3 traitements. Dans le cadre de cette étude, 318 patients ont reçu EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (E-Ld). Dans le groupe témoin, 317 patients ont reçu la lénalidomide et la dexaméthasone (Ld) seules. Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant déjà été exposés à la lénalidomide était de 6 %. Les patients qui avaient déjà été réfractaires à la lénalidomide ont été exclus. L'association Ld a été administrée une fois par

semaine à une dose de 10 mg/kg au cours des 2 premiers cycles, puis une fois toutes les 2 semaines au cycle 3 ainsi que par la suite, chacun des cycles ayant une durée de 4 semaines.

La proportion de patients qui a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 12,9 % chez les patients traités par EMPLICITI et de 14,8 % chez les patients ayant reçu le traitement témoin.

Les réactions indésirables survenues à une fréquence de ≥ 5 % ou plus dans le groupe recevant l'association E-Ld sont présentées au **Tableau 1**.

Tableau 1 : Réactions indésirables signalées chez ≥ 5 % des sujets traités dans le cadre de l'étude Eloquent-2

Classe de système organique Terme privilégié	Groupe EMPLICITI (n = 318)		Groupe témoin (n = 317)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Nombre et pourcentage (%) de patients				
Troubles généraux et réactions au site d'administration				
Fatigue [†]	118 (37,1)	30 (9,4)	84 (26,5)	20 (6,3)
Œdème périphérique	46 (14,5)	2 (0,6)	29 (9,1)	1 (0,3)
Pyrexie	40 (12,6)	2 (0,6)	18 (5,7)	2 (0,6)
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie	86 (27,0)	66 (20,8)	115 (36,3)	96 (30,3)
Thrombocytopénie	56 (17,6)	28 (8,8)	52 (16,4)	28 (8,8)
Anémie	48 (15,1)	15 (4,7)	57 (18,0)	24 (7,6)
Lymphopénie	30 (9,4)	22 (6,9)	9 (2,8)	7 (2,2)
Leucopénie	19 (6,0)	9 (2,8)	17 (5,4)	10 (3,2)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	59 (18,6)	12 (3,8)	44 (13,9)	1 (0,3)
Constipation	46 (14,5)	2 (0,6)	43 (13,6)	0
Nausées	39 (12,3)	2 (0,6)	29 (9,1)	2 (0,6)
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction à la perfusion ³	33 (10,4)	4 (1,3)	0	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique [¶]	38 (11,9)	10 (3,1)	42 (13,2)	7 (2,2)
Dysgueusie	21 (6,6)	0	18 (5,7)	0
Tremblements	16 (5,0)	2 (0,6)	21 (6,6)	1 (0,3)
Infections et infestations				
Pneumonie ²	27 (8,5)	21 (6,6)	12 (3,8)	6 (1,9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	44 (13,8)	20 (6,3)	35 (11,0)	12 (3,8)
Diminution de l'appétit	29 (9,1)	3 (0,9)	16 (5,0)	3 (0,9)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				

Tableau 1 : Réactions indésirables signalées chez $\geq 5\%$ des sujets traités dans le cadre de l'étude Eloquent-2

Classe de système organique Terme privilégié	Groupe EMLICITI (n = 318)		Groupe témoin (n = 317)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Nombre et pourcentage (%) de patients			
Spasmes musculaires	52 (16,4)	0	53 (16,7)	3 (0,9)
Faiblesse musculaire	16 (5,0)	4 (1,3)	17 (5,4)	4 (1,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	24 (7,5)	1 (0,3)	31 (9,8)	4 (1,3)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	51 (16,0)	5 (1,6)	57 (18,0)	6 (1,9)
Troubles vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	19 (6,0)	15 (4,7)	10 (3,2)	5 (1,6)

* Les réactions indésirables sont les événements considérés comme liés au traitement par les investigateurs.

† Le terme « fatigue » regroupe les termes suivants : fatigue et asthénie.

¹ Le terme « neuropathie périphérique » regroupe les termes suivants : neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensorielle, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie et neuropathie axonale.

² Le terme « pneumonie » regroupe les termes suivants : pneumonie, pneumonie atypique, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique, pneumonie grippale et pneumonie pneumococcique.

³ Une réaction à la perfusion est considérée comme liée au traitement selon l'évaluation du lien de causalité par l'investigateur.

Réactions indésirables moins courantes au médicament (< 5 %)

Les réactions indésirables au médicament qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion au [Tableau 1](#) sont énumérées ci-dessous.

Troubles sanguins et lymphatiques : neutropénie fébrile, éosinophilie, pancytopenie.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, arythmie, bloc auriculoventriculaire complet, arrêt cardiaque.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges, déficience auditive.

Troubles endocriniens : syndrome de Cushing, insuffisance surrénale.

Troubles oculaires : cataracte, vision trouble, altération de la vision, cataracte nucléaire, œdème maculaire.

Troubles gastro-intestinaux : vomissements, douleur abdominale haute, colite, pancréatite aiguë.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise, douleur, douleur thoracique, syndrome grippal, œdème généralisé, hémorragies des muqueuses.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatotoxicité.

Infections et infestations : zona, rhinopharyngite, bronchite, infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire, cellulite, infection, septicémie, aspergillose bronchopulmonaire, aspergillose cérébrale, entérite infectieuse, gastro-entérite, septicémie neutropénique, septicémie pneumococcique, ostéomyélite, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pyélonéphrite, infection par le virus respiratoire syncytial, infection bactérienne des voies urinaires, urosepsie, diarrhée virale.

Blessure, empoisonnement et complications après une intervention : contusion.

Épreuves de laboratoire : baisse du nombre de plaquettes, hausse du taux d'alanine aminotransférase, perte de poids, baisse de la clairance rénale de la créatinine, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre de globules blancs, baisse du nombre de neutrophiles, hausse du taux de protéine C-réactive, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie, hypophosphatémie, déshydratation, diabète sucré, hyponatrémie, hypo-uricémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur aux membres, myopathie, douleur musculo-squelettique, arthralgie, ostéonécrose.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés : carcinome basocellulaire, syndrome myélodysplasique, carcinome épidermoïde cutané, érythroleucémie, épithélioma malpighien spinocellulaire.

Troubles du système nerveux : hypoesthésie, céphalées, somnolence, léthargie, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, névrite optique, syncope, accident ischémique transitoire.

Troubles psychiatriques : altération de l'humeur, état de confusion, labilité de l'affect, délire.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, vessie neurogène.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dyspnée, embolie pulmonaire, trouble pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, hypoxie, bronchiolite oblitérante, pneumonie en voie d'organisation, hémorragie alvéolaire pulmonaire, insuffisance respiratoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sueurs nocturnes, rash maculopapuleux, rash prurigineux, angioœdème, pemphigus.

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension, thrombose, thrombose veineuse dans un membre, thrombose veineuse pelvienne, thrombose artérielle périphérique, thrombose de la veine sous-clavière.

Description de certaines réactions indésirables

Réactions à la perfusion

Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple, des réactions à la perfusion ont été signalées chez environ 10 % des patients recevant une prémédication qui ont été traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (n = 318). Le taux de réactions à la perfusion d'intensité légère à modérée était supérieur à 50 % chez les patients qui ne recevaient aucune prémédication. Tous les cas de réaction à la perfusion signalés étaient de grade 3 ou moins. Des réactions à la perfusion de grade 3 se sont produites chez 1 % des patients. Les symptômes les plus fréquents de la réaction à la perfusion comprenaient la fièvre, les frissons et l'hypertension. Cinq pour cent (5 %) des patients ont dû interrompre l'administration d'EMPLICITI pendant une durée médiane de 25 minutes en raison d'une réaction à la perfusion, et 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison de réactions à la perfusion. Parmi les patients qui ont présenté une réaction à la perfusion, 70 % (23/33) l'ont subie au cours de l'administration de la première dose.

Infections

L'incidence des infections, notamment les cas de pneumonie, était plus élevée avec EMPLICITI qu'avec le traitement témoin. Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple (ELOQUENT-2), des infections ont été signalées chez 81,4 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 318) ainsi que chez 74,4 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Des infections de grade 3 à 4 ont été signalées chez 28 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone ainsi que chez 24,3 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone seules. On a signalé des cas d'infection mortelle chez 2,5 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone et 2,2 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone. L'incidence de pneumonie s'est révélée plus élevée dans le groupe recevant EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone que dans le groupe recevant la lénalidomide et la dexaméthasone soit 15,1 % p/r à 11,7 % avec une issue fatale de 0,6 % p/r à 0 %, respectivement.

Deuxièmes tumeurs malignes primitives

L'incidence des deuxièmes tumeurs primitives était plus élevée avec le traitement par EMPLICITI qu'avec le traitement témoin. Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple (Eloquent-2), des deuxièmes tumeurs malignes primitives et invasives ont été observées chez 6,9 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 318) ainsi que chez 4,1 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Les deuxièmes tumeurs malignes primitives sont reconnues pour être associées à l'exposition à la lénalidomide, dont l'ampleur a augmenté chez les patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, par rapport à la lénalidomide et à la dexaméthasone seulement. Le taux de tumeurs malignes hématologiques était le même dans les deux groupes de traitement (1,6 %). Des tumeurs solides ont été signalées chez 2,5 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone ainsi que

chez 1,9 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone seules. Des cancers de la peau non mélaniques ont été signalés chez 3,1 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone ainsi que chez 1,6 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone seules.

Effets cardiovasculaires indésirables

Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple (ELOQUENT-2), des thromboses veineuses profondes et une embolie pulmonaire ont été signalées chez 7,2 % des patients traités par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 318) ainsi que chez 3,5 % des patients traités par la lénalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Les taux de thromboses veineuses profondes corrigées en fonction des différences sur le plan de la durée du traitement a révélé des taux plus élevés dans le groupe recevant EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. Un nombre inférieur de patients a reçu une thromboprophylaxie continue dans le groupe recevant EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, par rapport au groupe de traitement recevant la lénalidomide et la dexaméthasone (63 % p/r à 72 %).

Hépatotoxicité

Une élévation des taux d'enzymes hépatiques (le rapport aspartate transaminase/alanine transaminase [AST/ALT] était équivalent à plus de 3 fois la limite supérieure, le taux de bilirubine totale était équivalent à plus de 2 fois la limite supérieure et le taux de phosphatase alcaline était équivalent à moins de 2 fois la limite supérieure) correspondant à une hépatotoxicité a été signalée chez 2,5 % et 0,6 % des patients traités par E-Ld et Ld, respectivement, dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de myélome multiple (N = 635). Deux patients présentant une hépatotoxicité ont été incapables de poursuivre le traitement; toutefois, 6 des 8 patients ont connu une résolution et ont pu continuer le traitement. Surveiller périodiquement les taux d'enzymes hépatiques. Mettre fin au traitement par EMPLICITI lorsque l'élévation des taux d'enzymes hépatiques atteint un grade 3 ou plus. La poursuite du traitement peut être envisagée après le retour aux valeurs initiales.

Immunogénicité

Comme dans le cas de toutes les protéines thérapeutiques, EMPLICITI est associé à un risque d'immunogénicité.

Parmi les 390 patients traités par EMPLICITI dans le cadre de quatre études cliniques et chez qui la présence d'anticorps anti-elotuzumab pouvait être évaluée, 72 (18,5 %) patients ont produit des anticorps anti-elotuzumab au cours du traitement (détectés par électrochimiluminescence, [ELC]). Des anticorps neutralisants ont été décelés chez 19 des 299 patients de l'étude CA204-004 (Eloquent-2).

Anomalies des paramètres biologiques et hématologiques

Tableau 2: Paramètres de laboratoire qui se sont détériorés par rapport aux valeurs initiales avec une incidence d'au moins 10 % chez les patients traités par EMPLICITI et de 5 % plus élevée chez les patients recevant la lénalidomide et la dexaméthasone (les critères étaient satisfaits pour tous les grades confondus ou les grades 3/4]

Anomalies des paramètres de laboratoire	EMPLICITI + lénalidomide et dexaméthasone N = 318		Lénalidomide et dexaméthasone N = 317	
	Tous grades confondus	Grades 3/4	Tous grades confondus	Grades 3/4
Hématologie				
Lymphopénie	99,4	76,7	98,4	48,7
Leucopénie	90,6	32,4	88,3	25,6
Thrombocytopénie	83,6	19,2	77,8	20,3
Épreuves des fonctions hépatique et rénale				
Hypoalbuminémie	73,3	3,9	65,6	2,3
Taux élevés de phosphatase alcaline	38,7	1,3	29,8	0
Paramètres biochimiques				
Hyperglycémie	89,3	17,0	85,4	10,2
Hypocalcémie	78,0	11,3	76,7	4,7
Faible taux de bicarbonate	62,9	0,4	45,1	0
Hyperkaliémie	32,1	6,6	22,2	1,6

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude pharmacocinétique en bonne et due forme sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec EMPLICITI. L'elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé. Comme les anticorps monoclonaux ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou par d'autres enzymes métabolisant les médicaments, on ne s'attend pas à ce que l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par l'administration concomitante de produits médicinaux influent sur la pharmacocinétique de l'elotuzumab. De plus, on ne s'attend pas à ce que l'elotuzumab ait un effet sur le CYP ou sur d'autres enzymes métabolisant les médicaments, en ce qui a trait à l'inhibition ou à l'induction. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'elotuzumab entraîne des interactions pharmacocinétiques. Cependant, EMPLICITI est administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. Consultez les renseignements thérapeutiques de ces produits pour en savoir plus au sujet de leurs interactions médicamenteuses.

Interactions entre le médicament EMPLICITI et les épreuves de laboratoire

EMPLICITI peut être décelé au moyen de l'électrophorèse des protéines sériques (SPEP) et par l'immunofixation chez les patients atteints de myélome et pourrait interférer avec l'évaluation de la réponse au traitement. Un petit pic au début de la région gamma qui s'affiche à l'électrophorèse des protéines sériques et qui correspond à l'IgGκ à l'immunofixation sérique, peut être attribué à EMPLICITI, en particulier chez les patients dont la protéine endogène de myélome est l'IgA, l'IgM, l'IgD ou restreinte par une chaîne lambda légère. Cette interférence peut avoir des répercussions sur l'établissement de la réponse complète et, éventuellement, sur la survenue d'une rechute après l'obtention d'une réponse complète chez les patients atteints d'un myélome qui produit la protéine de type IgG kappa.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

EMPLICITI doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration de chaque dose d'EMPLICITI.

Dexaméthasone

- Lorsque l'elotuzumab est utilisé en association avec la lénalidomide, la dexaméthasone doit être divisée en une dose orale et une dose intraveineuse, et administrée comme le montre le [Tableau 3](#).

Autres médicaments

En plus de la dexaméthasone, les médicaments suivants doivent être administrés de 45 à 90 minutes avant la perfusion d'EMPLICITI :

- Antagoniste des récepteurs H₁ : diphénhydramine (de 25 à 50 mg par voie orale ou intraveineuse [i.v.]) ou un antagoniste des récepteurs H₁ équivalent.
- Antagoniste des récepteurs H₂ : ranitidine (50 mg par voie i.v. ou 150 mg par voie orale) ou un antagoniste des récepteurs H₂ équivalent.
- Acétaminophène (de 650 à 1000 mg par voie orale).

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'EMPLICITI est de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les semaines pendant les deux premiers cycles, puis toutes les deux semaines, lorsqu'il est administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La dexaméthasone doit être administrée comme suit :

- Les jours où EMPLICITI est administré, la dexaméthasone doit être administrée à raison de 28 mg par voie orale, de 3 à 24 heures avant EMPLICITI, et à raison de 8 mg par voie i.v. de 45 à 90 minutes avant EMPLICITI.
- Les jours où EMPLICITI n'est pas administré, mais où une dose de dexaméthasone est prévue, cette dernière doit être administrée à raison de 40 mg par voie orale.

Le schéma posologique est présenté au [Tableau 3](#).

Tableau 3: Schéma posologique recommandé pour l'administration d'EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone

Cycle	Cycles de 28 jours 1 et 2				Cycles de 28 jours 3 et suivants			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Prémédication*	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
EMPLICITI (mg/kg), voie i.v.	10	10	10	10	10		10	
Lénalidomide[†] (25 mg), voie orale	Jours 1 à 21				Jours 1 à 21			
Dexaméthasone[‡] (mg), voie orale 3 à 24 heures avant l'administration d'EMPLICITI	28	28	28	28	28	40 voie orale	28	40 voie orale
Dexaméthasone[‡] (mg), voie i.v. De 45 à 90 minutes avant l'administration d'EMPLICITI	8	8	8	8	8		8	
Jour du cycle	1	8	15	22	1	8	15	22

* De 45 à 90 minutes avant la perfusion d'EMPLICITI, administrer préalablement : 8 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse, un antagoniste des récepteurs H₁ (diphénhydramine [de 25 à 50 mg par voie orale ou i.v.] ou l'équivalent), un antagoniste des récepteurs H₂ (ranitidine [50 mg par voie i.v.] ou l'équivalent), acétaminophène (de 650 à 1 000 mg par voie orale).

[†] Au moins deux heures après la perfusion d'EMPLICITI.

[‡] Dexaméthasone (28 mg par voie orale), de 3 à 24 heures avant la perfusion d'EMPLICITI.

+++ Dexaméthasone de 45 à 90 minutes avant l'administration d'EMPLICITI

Vitesse de perfusion d'EMPLICITI

La perfusion d'EMPLICITI doit être amorcée à une vitesse de 0,5 mL/minute. Si la perfusion est bien tolérée, sa vitesse peut être augmentée progressivement, comme on le décrit au [Tableau 4](#). La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 5 mL/minute.

Tableau 4 : Vitesse de perfusion d'EMPLICITI

Cycle 1, dose 1		Cycle 1, dose 2		Cycle 1, doses 3 et 4 et tous les cycles subséquents
Intervalle de temps	Vitesse	Intervalle de temps	Vitesse	Vitesse
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*	-	-	

* Poursuivre à cette vitesse jusqu'à la fin de la perfusion, la troisième dose et les doses ultérieures, soit durant environ une heure, selon le poids moyen du patient.

Pour connaître la vitesse de perfusion à la suite d'une réaction à la perfusion de grade 2 ou plus, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Report, interruption ou arrêt de l'administration d'une dose.**

Report, interruption ou arrêt de l'administration d'une dose

Si l'administration de la dose de l'un des médicaments du traitement est retardée, interrompue ou arrêtée, l'administration des autres médicaments peut se poursuivre comme prévu. Toutefois, si l'administration de la dexaméthasone est retardée ou arrêtée, la décision d'administrer ou non EMLICITI doit être fondée sur le jugement clinique (c.-à-d. par rapport au risque d'hypersensibilité).

Si une réaction de grade 2 ou plus survient pendant l'administration d'EMPLICITI, la perfusion doit être interrompue. Après la résolution de la réaction jusqu'au grade 1 ou moins, on doit reprendre l'administration d'EMPLICITI à la vitesse de 0,5 mL/min, qu'on augmente graduellement à raison de 0,5 mL/min toutes les 30 minutes, selon la tolérance, jusqu'à la vitesse à laquelle la réaction à la perfusion s'est produite. S'il n'y a pas de récurrence de la réaction à la perfusion, l'augmentation posologique peut être reprise (voir [Tableau 4](#)).

On doit évaluer les signes vitaux des patients qui manifestent une réaction à la perfusion toutes les 30 minutes pendant les deux heures qui suivent la fin de la perfusion d'EMPLICITI. Si la réaction à la perfusion récidive, l'administration d'EMPLICITI doit être interrompue et ne doit pas être reprise au cours de la même journée (voir **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Les réactions très graves à la perfusion peuvent nécessiter l'abandon définitif du traitement par EMLICITI et nécessiter un traitement d'urgence.

Si la situation clinique l'exige, il faut reporter l'administration ou modifier les doses de dexaméthasone et de lénalidomide.

Administration

La totalité de la perfusion d'EMPLICITI doit être administrée par un dispositif de perfusion muni d'un filtre stérile, apyrogène et à faible fixation protéique (taille des pores de 0,2 à 1,2 µm), à l'aide d'une pompe à perfusion automatique. La perfusion d'EMPLICITI doit être amorcée à une vitesse

de 0,5 mL/minute. Si la perfusion est bien tolérée, sa vitesse peut être augmentée progressivement, comme on le décrit au [Tableau 4](#). La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 5 mL/minute.

Ne pas mélanger EMPLICITI ni l'administrer par perfusion avec d'autres produits médicinaux. Aucune étude de compatibilité biochimique et physique n'a été menée pour évaluer l'administration concomitante d'EMPLICITI avec d'autres agents.

Reconstitution

Préparation de la dose

Calculer la dose (en mg) et déterminer le nombre de fioles requises pour obtenir le dosage de 10 mg/kg, en fonction du poids du patient.

Reconstituer de manière aseptique chaque fiole d'EMPLICITI à l'aide d'une seringue de volume adéquat, munie d'une aiguille de calibre 18 ou inférieur, tel qu'indiqué au [Tableau 5](#). Il est normal qu'une légère pression de refoulement soit ressentie au cours de l'ajout de l'eau stérile pour injection.

Tableau 5: Directives de reconstitution d'EMPLICITI

Teneur	Quantité d'eau stérile pour injection (USP) requise pour la reconstitution	Volume final d'EMPLICITI reconstitué dans la fiole (incluant le volume déplacé par le pain solide)	Concentration après reconstitution
300 mg	13,0 mL	13,6 mL	25 mg/mL
400 mg	17,0 mL	17,6 mL	25 mg/mL

Tenir la fiole en position verticale et la faire tourner afin de dissoudre le pain lyophilisé. Retourner la fiole à l'envers à quelques reprises afin de dissoudre toute poudre qui pourrait se trouver dans le haut de la fiole ou sur le bouchon. Éviter d'agiter vigoureusement la fiole. NE PAS AGITER. La poudre lyophilisée devrait se dissoudre en moins de 10 minutes.

Lorsque la matière solide est entièrement dissoute, laisser reposer la solution reconstituée de 5 à 10 minutes. La préparation reconstituée est une solution incolore à jaunâtre, transparente à légèrement opalescente. Les médicaments à usage parentéral devraient être inspectés visuellement avant leur administration afin de détecter la présence de particules étrangères ou un changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent. En présence de particules étrangères ou d'un changement de couleur, jeter la solution.

Dilution

Une fois la reconstitution terminée, retirer 16 mL de la fiole de 400 mg ou 12 mL de la fiole de 300 mg. Diluer davantage la solution prélevée avec 100 à 400 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de dextrose à 5 %, selon le poids du patient et la dose à lui administrer, dans un sac de perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine. Pour toute dose

d'EMPLICITI, le volume de la solution de chlorure de sodium ou de dextrose à 5 % peut être ajusté afin de ne pas dépasser 5 mL/kg du poids du patient. La concentration finale d'EMPLICITI doit être de 1,0 mg/mL à 6,0 mg/mL. Des concentrations de solutions pour perfusion d'EMPLICITI dans la limite supérieure se traduisent par des volumes de liquide de perfusion inférieurs et permettent de réduire la durée de la perfusion.

La perfusion d'EMPLICITI doit être administrée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la poudre lyophilisée EMLICITI. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F), à l'abri de la lumière, pendant un maximum de 24 heures (sur ces 24 heures, la solution peut demeurer un maximum de 8 heures à la lumière et la température ambiante, soit entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F)).

SURDOSAGE

La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée. Lors des études cliniques, environ 78 patients traités par une dose d'elotuzumab de 20 mg/kg ont été évalués et aucun cas de toxicité limitant la dose n'a été observé.

En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe ou symptôme de réactions indésirables. Le cas échéant, il faut amorcer le traitement symptomatique approprié.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé immunostimulateur de type IgG1 qui cible spécifiquement la glycoprotéine CS1, (appelée aussi *Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family member 7 [SLAMF7]*). SLAMF7 est exprimé sur les cellules myélomateuses, sans égard aux anomalies cytogénétiques. Elle est également exprimée sur les cellules tueuses naturelles (Natural Killer cells), les cellules plasmiques et, à des degrés moindres, sur des sous-groupes de cellules immunitaires différenciées au sein des lignées hématopoïétiques, mais elle n'est pas détectée sur les tissus durs normaux ni sur les cellules souches hématopoïétiques. Il n'y a pas d'expression de la glycoprotéine SLAMF7 sur les tissus gastro-intestinaux, musculosquelettiques, nerveux, respiratoires, cutanés, vasculaires, rénaux, cardiaques et endocriniens, ni sur les cellules souches hématopoïétiques et les autres tissus normaux.

L'elotuzumab active directement les cellules tueuses naturelles, tant par la voie de SLAMF7 que par les récepteurs Fc. L'elotuzumab cible aussi la glycoprotéine SLAMF7 sur les cellules myélomateuses et favorise l'interaction avec les cellules tueuses naturelles en vue de provoquer la destruction des cellules myélomateuses par l'intermédiaire de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA). Dans les modèles précliniques, l'association d'elotuzumab et de

lénalidomide a entraîné une amélioration de l'activation des cellules tueuses naturelles qui s'est révélée plus importante que les effets de l'un ou l'autre des agents administrés seuls ainsi qu'une augmentation de l'activité antitumorale *in vitro* et *in vivo*.

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

D'après la méthode de correction de Fridericia, aucune variation cliniquement significative de l'intervalle QT moyen n'a été détectée lorsqu'EMPLICITI a été administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone à la dose recommandée.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'elotuzumab a été étudiée chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu des doses de 0,5 à 20 mg/kg. L'elotuzumab présente une pharmacocinétique non linéaire, sa clairance diminuant, pour passer de 17,8 à 5,8 mL/jour/kg avec une augmentation de la dose de 0,5 à 20 mg/kg, ce qui laisse croire que la clairance dépend de la cible, phénomène qui entraîne des augmentations plus que proportionnelles de l'aire sous la courbe (ASC) en fonction du temps. Le volume de distribution de l'elotuzumab équivaut approximativement au volume sérique et semble indépendant de la dose.

D'après un modèle pharmacocinétique de population, lors de l'arrêt de l'administration de l'elotuzumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines) en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, on a estimé que le délai d'élimination (temps écoulé entre l'atteinte de la $C_{\max SS}$ et l'atteinte de la $C_{\max SS/32}$) était de 93 ± 45 (344) jours (moyenne \pm ÉT [N]). Lors de l'administration en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, le rapport d'accumulation de l'ASC a été estimé à 7,42.

Populations particulières et conditions médicales

Selon une analyse pharmacocinétique de population menée à partir des données provenant de 375 patients, la clairance de l'elotuzumab augmente en fonction du poids corporel, ce qui justifie la détermination de la dose selon le poids. Cette analyse indique que les facteurs suivants n'avaient pas eu d'effet ayant une importance clinique sur la clairance de l'elotuzumab : âge (de 37 à 88 ans), sexe, race, taux initial de LDH, taux d'albumine, insuffisance rénale, insuffisance hépatique légère ou indice fonctionnel ECOG.

Insuffisance hépatique

EMPLICITI est un anticorps monoclonal de type IgG₁ qui est probablement éliminé par plusieurs voies semblables à celles empruntées par d'autres anticorps. On ne s'attend pas à ce que l'élimination hépatique joue un rôle prédominant dans l'excrétion d'EMPLICITI. Selon une analyse pharmacocinétique de population, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose d'EMPLICITI chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. EMLICITI n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Des analyses pharmacocinétiques de population ont été effectuées pour évaluer l'effet de

l'insuffisance hépatique sur la clairance d'EMPLICITI chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'AST supérieur à la LSN, ou taux de bilirubine totale inférieur de 1 à 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST; n = 33). Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance d'EMPLICITI n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et ceux dont la fonction hépatique était normale. L'elotuzumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale supérieur de 1,5 fois à 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST) (voir **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique**).

Insuffisance rénale

Lors d'une étude ouverte de petite envergure, on a évalué la pharmacocinétique de l'elotuzumab administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple et présentant une insuffisance rénale de gravité variable (classée selon les valeurs de la Cl_{cr}). L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'elotuzumab a été évalué chez des patients présentant soit : une fonction rénale normale ($Cl_{cr} > 90$ mL/min; n = 8), une insuffisance rénale grave n'exigeant pas de dialyse ($Cl_{cr} < 30$ mL/min; n = 9) ou une néphropathie terminale exigeant une dialyse ($Cl_{cr} < 30$ mL/min; n = 9).

Les paramètres pharmacocinétiques de la C_{max} , l' $ASC_{[INF]}$ et la clairance corporelle totale (CLT) de l'elotuzumab (10 mg/kg par perfusion i.v. administré au jour 1 du cycle 1) ne différaient pas significativement chez les patients dont la fonction rénale était normale, dont l'insuffisance rénale grave n'exigeait aucune dialyse ou dont l'insuffisance rénale terminale exigeait une dialyse.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la fonction rénale de départ (eGFR, mL/min) n'a pas été considérée comme une covariable ayant eu un effet significatif sur la clairance non spécifique (linéaire) de l'elotuzumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone et ce paramètre ne différait pas significativement chez les patients dont la fonction rénale était normale, ou dont l'insuffisance rénale (légère, modérée ou grave) n'exigeait pas une dialyse ou, encore, dont l'insuffisance rénale terminale exigeait une dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservation

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

Pour connaître les conditions de conservation de la solution reconstituée, voir la section Stabilité.

Stabilité

Fioles non ouvertes : 36 mois.

Solution : La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée est de 24 heures si le produit est conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dans les plus brefs délais, mais dans les huit heures s'il est conservé à la température ambiante.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute portion inutilisée d'un produit médicamenteux ou tout déchet dérivé doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'elotuzumab pour perfusion est présenté sous forme de pain lyophilisé stérile, sans agent de conservation et dont la couleur varie de blanc à blanc cassé, dans une fiole en verre de type 1 de 20 cc fermée par un bouchon de 20 mm et scellée avec un opercule en aluminium. Chaque fiole de médicament contient 340 mg ou 440 mg d'elotuzumab et les ingrédients inactifs suivants : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80 et sucrose. Après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, chaque fiole de 340 mg fournit 300 mg d'elotuzumab et chaque fiole de 440 mg fournit 400 mg d'elotuzumab. Après reconstitution, chaque mL de liquide concentré contient 25 mg d'elotuzumab.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : elotuzumab

Structure L'elotuzumab est une molécule composée de deux sous-unités de chaînes lourdes identiques et de deux sous-unités de chaînes légères identiques qui sont liées par covalence par des ponts disulfure. L'elotuzumab présente un site consensus de la N-glycosylation au résidu asparagine 299 de la chaîne lourde. Les glycanes de l'elotuzumab sont principalement composés de structures complexes, à fucosylation centrale et biantennaires. Des variantes chargées de la chaîne lourde de l'elotuzumab existent avec et sans le résidu lysine à l'extrémité C-terminale. Dans les chaînes lourdes sans lysine à l'extrémité C-terminale, la glycine est le résidu terminal.

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule empirique de l'isoforme moléculaire prédominante, la chaîne lourde sans lysine à l'extrémité C-terminale et contenant la glycoforme G0F/G0FC, est $C_{6576}H_{10142}N_{1718}O_{2092}S_{42}$. La masse moléculaire calculée est de 148 087 daltons.

Propriétés physicochimiques : Après sa reconstitution, l'elotuzumab est un liquide transparent à très opalescent, incolore à jaunâtre, au pH de 6,0 dans une solution-tampon aqueuse. Selon la séquence d'acides aminés définie par la séquence nucléotidique, l'elotuzumab a un point isoélectrique de 7,9 pour la variante de charge prédominante, et un coefficient d'extinction théorique de 1,61 mL.mg⁻¹.cm⁻¹.

Caractéristiques du produit

L'elotuzumab pour perfusion est une poudre lyophilisée apyrogène dont la couleur varie de blanc à blanc cassé, offerte en deux teneurs sous forme de pain entier ou fragmenté. L'elotuzumab pour perfusion, à 400 mg par fiole, et l'elotuzumab pour perfusion, à 300 mg par fiole, sont des produits lyophilisés et stériles, à usage unique. Chaque fiole du produit contient 340 mg ou 440 mg d'elotuzumab. Après reconstitution, chaque fiole de 340 mg fournit 300 mg d'elotuzumab et chaque fiole de 440 mg fournit 400 mg d'elotuzumab. L'elotuzumab pour perfusion est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution dont la concentration protéique est de 25 mg/mL. Avant son administration par voie i.v., la solution reconstituée est diluée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %] pour injection) ou de dextrose à 5 % pour injection (solution de glucose à 50 mg/mL [5 %] pour injection), afin d'obtenir une concentration protéique de 1 mg/mL à 6 mg/mL. Le produit est présenté dans une fiole en verre de type 1 de 20 cc fermée par un bouchon de caoutchouc de 20 mm enrobé de FluroTec[®] et scellée avec un opercule en aluminium de 20 mm recouvert d'une capsule Flip-Off[®]. La capsule Flip-Off[®] est bleue sur la fiole de 400 mg et ivoire sur la fiole de 300 mg.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude ouverte à répartition aléatoire a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'EMPLICITI (elotuzumab) administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu antérieurement de un à trois traitements.

Étude CA204-004 (Eloquent 2)

Cette étude ouverte à répartition aléatoire a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'EMPLICITI administré en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu antérieurement de un à trois traitements. Tous les patients avaient présenté une progression documentée à la suite de leur plus récent traitement.

Les patients réfractaires à un traitement antérieur par la lénalidomide ou qui ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou plus pendant un traitement antérieur par la lénalidomide ont été exclus. L'inscription des patients qui ont subi une récurrence après un traitement antérieur par la lénalidomide, définie comme une progression survenant au moins 9 mois après la fin du traitement, était limitée à 10 % de tous les sujets répartis aléatoirement. L'inscription réelle de patients ayant déjà reçu un traitement par la lénalidomide a été de 16 sur 321 (5,0 %) et de 21 sur 325 (6,5 %) dans le groupe recevant l'elotuzumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (E-Ld) et dans celui recevant la lénalidomide et la dexaméthasone (Ld), respectivement.

Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement dans un rapport 1:1 pour recevoir soit EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose soit la lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose. Le traitement était administré en cycles de quatre semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. EMLICITI à 10 mg/kg a été administré par voie intraveineuse toutes les semaines pendant les deux premiers cycles, puis toutes les deux semaines. Avant la perfusion d'EMPLICITI, la dexaméthasone a été administrée en alternance de la manière suivante : une dose orale de 28 mg et une dose intraveineuse de 8 mg. Dans le groupe témoin et lors des semaines sans EMLICITI, la dexaméthasone à 40 mg a été administrée en une seule dose orale toutes les semaines. La lénalidomide à 25 mg était prise par voie orale, une fois par jour, pendant les 3 premières semaines de chaque cycle. L'évaluation de la réponse tumorale a été effectuée toutes les 4 semaines.

Au total, 646 patients ont été répartis aléatoirement, dont 321 pour recevoir EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone et 325 pour recevoir la lénalidomide et une faible dose de dexaméthasone. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement, comme le montre le [Tableau 6](#).

Tableau 6: Caractéristiques démographiques et conditions médicales initiales des patients dans l'étude CA204-004

	EMPLICITI + lénalidomide et dexaméthasone N = 321	Lénalidomide et dexaméthasone N = 325
Caractéristiques des patients		
Âge		
Médian (ans)	67,0	66,0
≥ 65 ans N (%)	187 (58,3)	183 (56,3)
Sexe, N (%)		
Hommes	192 (59,8)	193 (59,4)
Femmes	129 (40,2)	132 (40,6)
Race, N (%)		
Blanche	264 (82,2)	280 (86,2)
Noire	13 (4,0)	10 (3,1)
Autre	43 (13,4)	35 (10,8)
Indice de performance ECOG, N (%)		
0	159 (49,5)	145 (44,6)
1	138 (43,0)	146 (44,9)
2	24 (7,5)	34 (10,5)
Caractéristiques de la maladie		
Stade ISS, N (%)		
I	141 (43,9)	138 (42,5)
II	102 (31,8)	105 (32,3)
III	66 (20,6)	68 (20,9)
Non signalé	12 (3,7)	14 (4,3)
Classification cytogénétique, N (%)		
Délétion 17p	102 (31,8)	104 (32,0)
Translocation t(4;14)	30 (9,3)	31 (9,5)
Nombre de traitements antérieurs, N (%)		
Médiane	2	2
1	151 (47,0)	159 (48,9)
≥ 2	170 (53,0)	166 (51,1)
Maladie réfractaire ou récidive, N (%)		
Réfractaire*	113 (35,2)	114 (35,1)
Récidive†	207 (64,5)	211 (64,9)
Traitements antérieurs, N (%)		
Greffe de cellules souches	167 (52,0)	185 (56,9)
Immunomodulateur	166 (51,7)	174 (53,5)
Lénalidomide	16 (5,0)	21 (6,5)
Thalidomide	153 (47,7)	157 (48,3)
Bortézomib	219 (68,2)	231 (71,1)
Melphalan	220 (68,5)	197 (60,6)

* Progression de la maladie durant le dernier traitement ou dans les 60 jours qui l'ont suivi

† Progression de la maladie plus tard que dans les 60 jours suivant le dernier traitement

Les principaux critères d'évaluation de l'étude, soit la survie sans progression (SSP) évaluée selon le rapport des risques (RR) et le taux de réponse global (TRG), ont été établis en fonction des évaluations effectuées à l'aveugle par un comité d'examen indépendant, selon les critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Les résultats sur l'efficacité sont présentés au [Tableau 7](#) et à la [Figure 1](#). La durée médiane des cycles de traitement était de 19,4 pour le groupe EMPLICITI et de 14,9 pour le groupe témoin. La durée moyenne du suivi était de 2 ans.

Tableau 7: Résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude CA204-004 – Tous les sujets répartis aléatoirement[#]

	EMPLICITI + légalidomide et dexaméthasone N = 321	Légalidomide et dexaméthasone N = 325
SSP**		
Rapport des risques (IC à 97,61 %)		0,70 [0,57, 0,85]
Valeur <i>p</i> selon le test logarithmique par rangs stratifié*		0,0004
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	19,4 [16,6, 22,2]	14,9 [12,1, 17,2]
Réponse		
Taux de réponse global** (TRG) [†] , n (%)	252 (78,5)	213 (65,5)
Différence de risque ¹		12.6%
99.5%		(3.3, 22.0)
Valeur <i>p</i> [‡]		0,0002
Réponse complète (RC + RCs) [§] , n (%)	14 (4,4) [¶]	24 (7,4)
Très bonne réponse partielle (TBRP), n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Réponse partielle (RR/RP), n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Durée de la réponse [^] (médiane en mois)	20,7	16,6
(IC à 95 %)	[17,5, 26,8]	[14,8, 19,4]

* Valeur *p* selon le test logarithmique par rang stratifié en fonction du taux de bêta-2-microglobuline (< 3,5 mg/L vs ≥ 3,5 mg/L), du nombre de traitements antérieurs (1 p/r à 2 ou 3) et d'un traitement immunomodulateur antérieur (aucun p/r à thalidomide seulement p/r à autre).

** L'analyse provisoire de la SSP et l'analyse finale du TRG ont été réalisées après au moins 326 événements et un suivi minimal de 2 ans à partir de la date de la première visite du dernier patient. L'analyse provisoire de la SSP et l'analyse finale du TRG étaient fondées sur un niveau alpha ajusté de 0,0239 et de 0,005, respectivement.

[†] Critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

¹ Calculée au moyen de la méthode de DerSimonian et Laird (moyenne pondérée des strates)

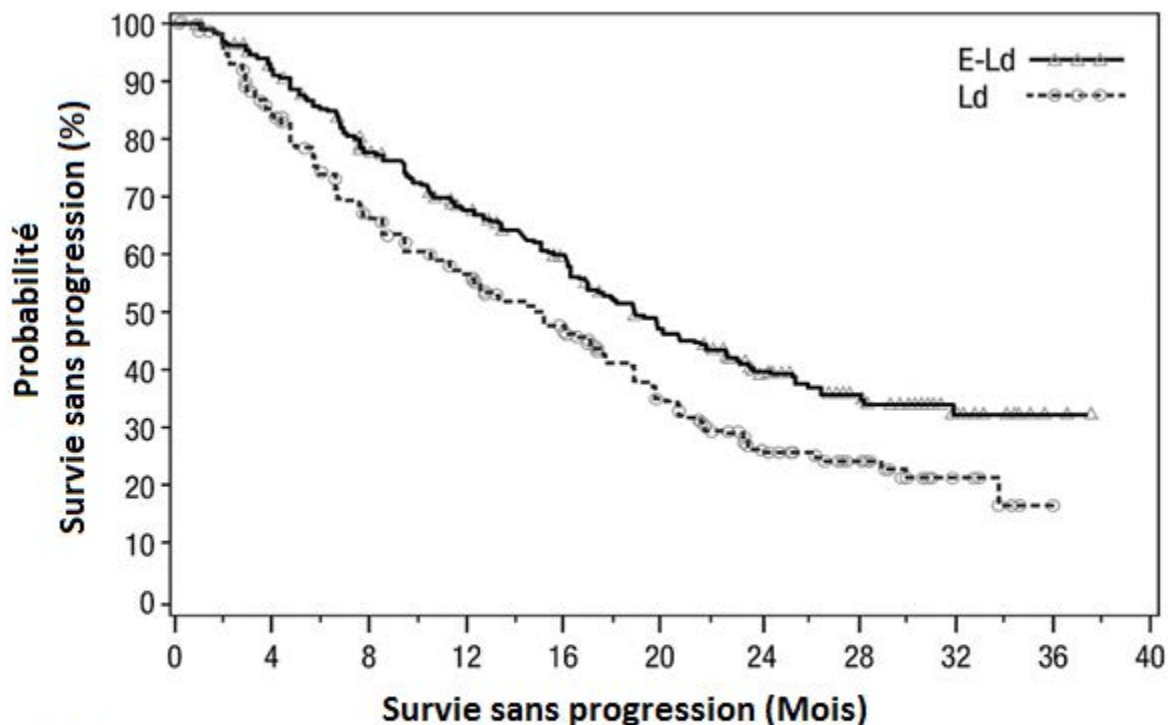
[§] Réponse complète (RC) + réponse complète stricte (RCs).

[¶] L'interférence d'EMPLICITI avec l'évaluation des protéines de myélome au moyen de l'immunofixation et de l'électrophorèse des protéines sériques pourrait altérer la bonne classification des réponses.

[^] Fondée sur des sujets présentant une RP ou une meilleure réponse, la durée de la réponse correspondait à l'objectif exploratoire et a été évaluée à un intervalle de confiance à 95 %.

Tous les sujets répartis aléatoirement » correspond à tout sujet affecté à un groupe de traitement.

Figure 1: Courbe de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier (CEI, comité d'examen indépendant, définition principale)



No. de sujets à risque	
E-Ld	321 279 232 195 157 128 85 42 12 1
Ld	325 249 192 158 123 89 48 21 7

Remarque : E-Ld = elotuzumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone; LD = lénalidomide et dexaméthasone. RR (IC à 95 %) : 0,70 (0,57, 0,85); valeur p : 0,0004

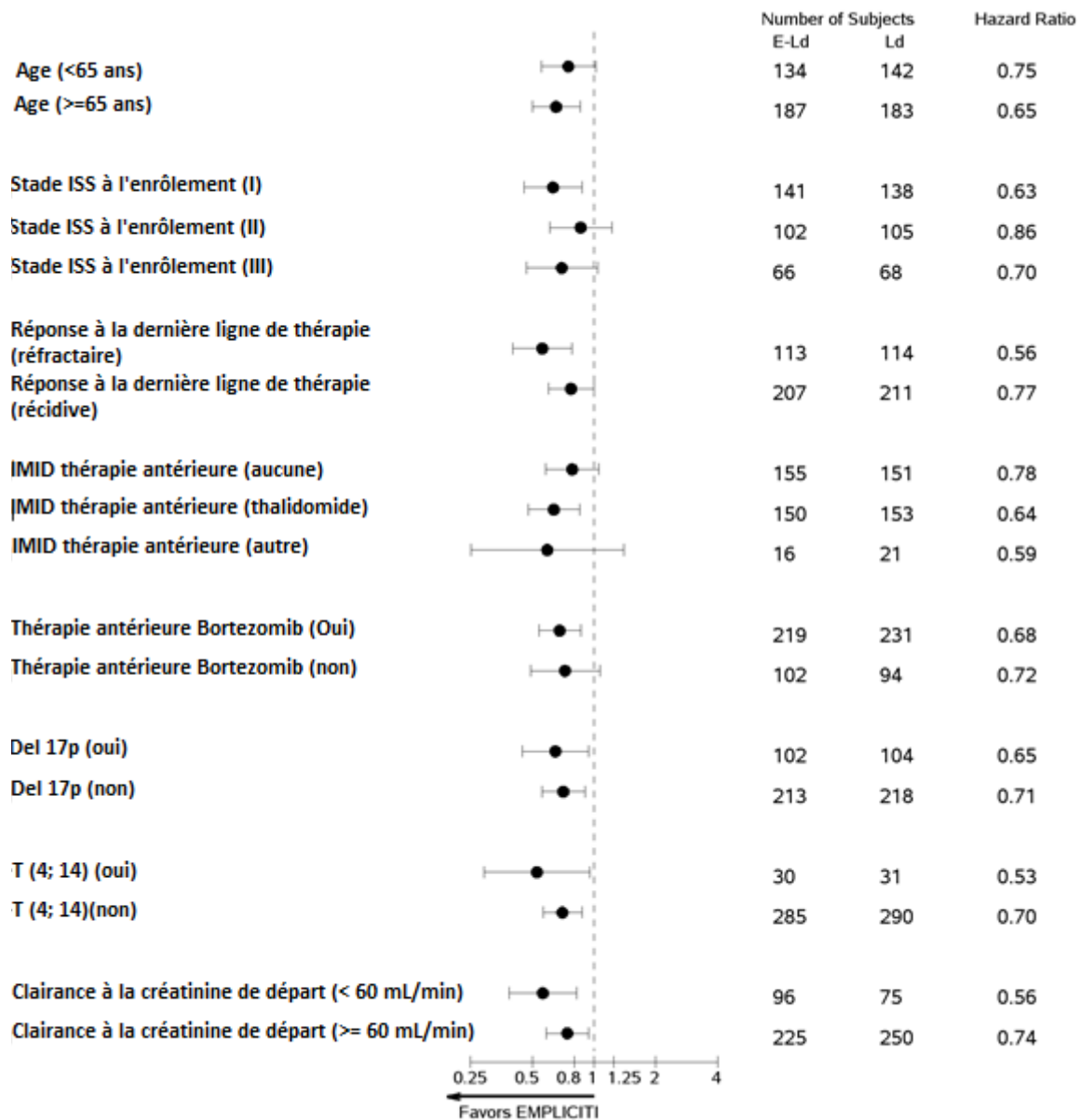
La solidité des résultats de la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) selon la définition principale a également été démontrée par la constance des multiples analyses de soutien/sensibilité. On a notamment analysé les résultats de la SSP évaluée par un CEI selon la définition en ITT (analyse selon l'intention de traiter) ainsi que les résultats de la SSP évaluée par les investigateurs selon la définition principale et la définition en ITT. De plus, des analyses des résultats de la SSP ont été effectuées à l'aide d'un modèle des risques proportionnels de Cox non stratifié ainsi que d'un modèle des risques proportionnels de Cox ajusté en fonction d'un certain nombre de variables démographiques et pathologiques initiales.

Les taux de SSP après 1 an et 2 ans pour le traitement par EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone étaient de 68 % et de 39 %, respectivement, comparativement à des taux de 56 % et 26 %, respectivement, pour la lénalidomide et la dexaméthasone.

Les améliorations observées quant à la SSP étaient comparables dans les sous-groupes, indépendamment de la catégorie cytogénétique (présence ou absence de la délétion 17p ou de la

translocation t[4;14]), de l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans), du stade ISS, d'une exposition antérieure à un immunomodulateur, d'une exposition antérieure au bortézomib, de la présence ou de l'absence d'une récidive ou d'une maladie réfractaire, ou de la fonction rénale, comme le montre la [Figure 2](#).

Figure 2: Risque relatif de la SSP (définition principale) et IC à 95 % dans les sous-groupes – Tous les sujets répartis aléatoirement



On a observé un nombre inférieur de décès dans le groupe EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (94 [29 %]), comparativement au groupe de la lénalidomide et la dexaméthasone (116 [36 %]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'elotuzumab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé de type IgG1 ciblant l'antigène CS1 (également appelé SLAMF7 [Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member 7] et CD319), une glycoprotéine de surface cellulaire. L'elotuzumab est constitué des régions déterminant la complémentarité de l'anticorps murin parent MuLuc63 greffé sur des régions structurales de chaînes lourdes et de chaînes légères kappa d'IgG₁ humaine.

SLAMF7 est exprimée par des cellules de myélome multiple; son expression est indépendante des anomalies cytogénétiques et se produit tout au long de la maladie. Dans des aspirats de moelle osseuse de patients atteints de myélome multiple, l'elotuzumab se lie à l'antigène SLAMF7 exprimé par les cellules myélomateuses malignes. L'expression de l'antigène SLAMF7 est également limitée à des sous-groupes de leucocytes du sang humain et à des populations de leucocytes infiltrant dans un certain nombre de tissus de sujets humains en santé. L'elotuzumab et l'anticorps MuLuc63 se lient aux cellules tueuses naturelles, aux lymphocytes T cytotoxiques et à un sous-ensemble de lymphocytes T CD8+. Aucune liaison importante n'a été décelée sur les lymphocytes T CD4+, les monocytes au repos ou les lymphocytes B circulants exprimant les antigènes CD20 et HLA-DR ou encore les granulocytes circulants. Des analyses immunohistochimiques de nombreux tissus humains à l'aide de l'anticorps parent MuLuc63 ont montré que la liaison de l'anticorps est restreinte à des populations de leucocytes infiltrants dans un certain nombre de tissus. Ce sont principalement des cellules de myélome multiple et, dans une moindre mesure, des cellules tueuses naturelles et une minorité de lymphocytes T CD3+ et de lymphocytes B CD20+. Aucune coloration n'a été observée dans l'épithélium, les cellules musculaires lisses ou les vaisseaux des organes et des tissus importants. De plus, l'elotuzumab ne reconnaît que la glycoprotéine SLAMF7 humaine et ne se lie pas à la glycoprotéine SLAMF7 d'autres espèces, y compris le chimpanzé, le macaque de Buffon, le singe rhésus, le chien, le porc miniature, la souris, le rat ou le lapin.

Bien que les études décrites dans la présente section indiquent que le mode d'action de l'elotuzumab repose sur la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps des cellules du myélome multiple exprimant l'antigène SLAMF7, l'elotuzumab pourrait également avoir un effet d'activation direct en mobilisant l'antigène SLAMF7 exprimé par les cellules tueuses naturelles.

Des études non cliniques révèlent que l'elotuzumab déclenche une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps des cellules du myélome multiple exprimant l'antigène SLAMF7 qui est liée à la dose. Ce phénomène a été démontré *in vitro* dans des lignées de cellules myélomateuses, des cellules myélomateuses primaires autologues et des cellules myélomateuses provenant de patients dont la maladie ne répondait pas ou était réfractaire au bortézomib, une petite molécule inhibitrice du protéasome utilisée comme un traitement standard du myélome multiple. Des études *in vivo* chez la souris ont démontré que l'elotuzumab, administré par voie intrapéritonéale, inhibe, d'une façon liée à la dose, la croissance tumorale de xénogreffes humaines du myélome. L'activité antitumorale de l'elotuzumab dans des modèles de xénogreffe peut être rehaussée par l'administration concomitante de petites molécules, soit le bortézomib, la lénalidomide et le pomalidomide, ainsi que d'anticorps qui stimulent le fonctionnement des

cellules tueuses naturelles soit par un effet antagoniste sur KIR2DL3, une molécule de régulation négative, soit par un effet agoniste sur CD137, une molécule de costimulation des cellules immunitaires.

TOXICOLOGIE

Il n'existe aucune donnée sur le potentiel cancérigène ou mutagène de l'elotuzumab chez les animaux ou les humains. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec l'elotuzumab. On n'a mené aucune étude sur la toxicité de l'elotuzumab pour la reproduction et le développement en raison de l'absence d'une espèce pertinente pour ce type d'étude.

RÉFÉRENCES

Lonial, S. *et al.* pour les investigateurs de l'étude ELOQUENT-2. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *NEJM*, pages 1-11, publié en ligne le 2 juin 2015.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrEmpliciti^{MC}

(em-plis-city)

(elotuzumab à 300 et à 400 mg sous forme de poudre concentrée pour solution pour perfusion)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Empliciti** et à chaque renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Empliciti**.

Pourquoi EMPLICITI est-il utilisé?

EMPLICITI (elotuzumab) est utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte, un cancer qui touche un type de globules blancs appelés « plasmocytes ». Ces cellules se divisent de manière anarchique et s'accumulent dans la moelle osseuse. Cela entraîne des lésions aux os et aux reins. EMPLICITI est utilisé lorsque votre maladie réapparaît après avoir reçu d'autres types de traitement auparavant.

On ignore si EMPLICITI est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment EMPLICITI agit-il?

EMPLICITI contient une substance active, l'elotuzumab, qui aide le système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients d'EMPLICITI?

L'ingrédient médicamenteux d'EMPLICITI est l'elotuzumab.

Les ingrédients non médicinaux sont l'acide citrique, le citrate de sodium, le polysorbate 80 et le sucrose.

EMPLICITI est offert sous les formes posologiques suivantes :

EMPLICITI est présenté en fioles de verre contenant 340 mg ou 440 mg de poudre concentrée d'elotuzumab pour solution pour perfusion. Après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, chaque fiole de 340 mg fournit 300 mg d'elotuzumab et chaque fiole de 440 mg fournit 400 mg d'elotuzumab.

Ne prenez pas EMPLICITI si :

Vous êtes allergique à l'elotuzumab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. Consultez votre médecin si vous avez des doutes.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre EMPLICITI afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- ✓ Les facteurs de risque favorisant la formation de caillots sanguins, tels que : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge supérieur à 65 ans, tabagisme, obésité ou autre.
- ✓ Des antécédents d'embolie pulmonaire (obstruction d'une artère pulmonaire par un caillot sanguin).
- ✓ Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique. Des signes et symptômes peuvent inclure : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'estomac ou fatigue.
- ✓ Infection.

Autres mises en garde à connaître :

Réaction à la perfusion

Avisez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous commencez à présenter des signes de réaction à la perfusion, dont fièvre, frissons et hypertension. Les réactions à la perfusion se produisent principalement pendant ou après l'administration de la première dose en perfusion. On vous surveillera afin de détecter l'apparition de signes de telles réactions, pendant et après la perfusion.

En fonction de la gravité des réactions à la perfusion, on devra peut-être vous administrer un traitement supplémentaire pour prévenir les complications et atténuer vos symptômes, ou on devra peut-être interrompre la perfusion. Lorsque les symptômes disparaissent ou s'atténuent, on peut poursuivre la perfusion à une plus faible vitesse, qu'on augmente graduellement si les symptômes ne réapparaissent plus. Votre médecin pourrait décider de ne pas poursuivre le traitement par EMPLICITI si vous avez une forte réaction à la perfusion.

Avant chaque perfusion d'EMPLICITI, vous recevrez des médicaments pour éviter une réaction à la perfusion.

Médicaments administrés avant chaque perfusion

Vous devez recevoir les médicaments suivants avant chaque perfusion d'EMPLICITI afin de réduire les réactions éventuelles à la perfusion :

- médicaments pour réduire le risque de réaction allergique (c.-à-d. antihistaminiques);
- médicaments pour réduire l'inflammation (c.-à-d. dexaméthasone);
- médicaments pour réduire la douleur et la fièvre (c.-à-d. acétaminophène).

Infections

L'administration d'EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone pourrait augmenter votre risque de contracter des infections, ce qui peut être grave. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous présentez des signes d'infection. Les infections touchent le plus fréquemment le nez, les oreilles, les sinus, la gorge, les poumons et la peau (éruption de vésicules sur la peau [zona]).

Deuxièmes cancers primaires

Il a été signalé que l'administration d'EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone augmente le risque d'apparition de nouveaux cancers. Discutez de ce risque avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre EMPLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser EMPLICITI si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous le recommande expressément. Les effets d'EMPLICITI chez les femmes enceintes ou ses effets nuisibles possibles pour le fœtus sont inconnus.

- Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par EMPLICITI.
- Si vous devenez enceinte pendant que vous utilisez EMPLICITI, vous devez le dire à votre médecin.

On ignore si l'elotuzumab passe dans le lait maternel. Par conséquent, on ne peut exclure l'existence d'un risque pour les enfants allaités au sein. Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant ou après votre traitement par EMPLICITI.

Effet sur les résultats de tests

EMPLICITI peut entraîner une modification des résultats des tests effectués par votre professionnel de la santé.

EMPLICITI est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter le myélome multiple.

La lénalidomide devrait être nocive pour le bébé à naître. Lorsqu'EMPLICITI est administré en association avec la lénalidomide, vous devez aussi lire les renseignements pour les patients au sujet de la lénalidomide. Si vous prenez de la lénalidomide, vous devez suivre le programme de prévention de la grossesse particulier à la lénalidomide.

Enfants (moins de 18 ans)

On ignore si EMPLICITI est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre EMLICITI :

Votre professionnel de la santé vous administrera EMLICITI sous forme de perfusion intraveineuse (i.v.). Une perfusion i.v. signifie que le médicament est administré lentement par une veine, directement dans la circulation sanguine.

Votre schéma posologique d'EMLICITI est réparti sur des cycles de 28 jours (4 semaines). Un cycle comprend les jours où vous recevez le traitement et la période de repos, où vous ne recevez pas les médicaments entre deux traitements.

- Lors des cycles 1 et 2 (28 jours par cycle), vous recevrez EMLICITI une fois par semaine.
- Lors des cycles 3 et suivants (28 jours par cycle), vous recevrez EMLICITI une fois toutes les deux semaines.

Calendrier d'administration d'EMLICITI en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone

Cycle	Cycles de 28 jours 1 et 2				Cycles de 28 jours 3 et suivants			
	1	8	15	22	1	8	15	22
EMLICITI (mg/kg), voie i.v.	√	√	√	√	√		√	

Avant chaque perfusion d'EMLICITI, vous recevrez des médicaments qui aideront à réduire le risque de réaction à la perfusion.

On vous administrera EMLICITI aussi longtemps que vous continuerez à en tirer des bienfaits. Ne manquez aucun rendez-vous de perfusion ou de suivi.

Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

Dose habituelle :

La quantité d'EMLICITI que vous recevrez sera calculée en fonction de votre poids corporel. La dose recommandée est de 10 mg d'elotuzumab par kilogramme de poids corporel.

Surdosage :

Comme EMLICITI vous sera administré par un professionnel de la santé, il est peu probable que vous en receviez trop. Dans l'éventualité peu probable d'un surdosage, votre médecin vous surveillera pour détecter les effets secondaires.

Dose oubliée :

Il est très important de vous présenter à tous vos rendez-vous pour l'administration d'EMLICITI. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé pour fixer la

date d'administration de la prochaine dose. EMPLICITI est administré en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple. Si l'administration d'un médicament du traitement est retardée, interrompue ou abandonnée, votre médecin déterminera la façon dont le traitement doit être poursuivi.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EMPLICITI?

Comme tous les médicaments, celui-ci peut provoquer des effets secondaires, mais ces effets ne surviennent pas chez tous les patients. Votre médecin en discutera avec vous et vous expliquera les risques et les bienfaits de votre traitement.

EMPLICITI a été associé à des réactions à la perfusion. **Avisez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez tout effet secondaire.** Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes typiques d'une réaction à la perfusion :

- Fièvre
- Frissons
- Hypertension

D'autres symptômes peuvent survenir. Votre médecin pourrait envisager de ralentir la vitesse de perfusion ou d'interrompre la perfusion d'EMPLICITI pour prendre ces symptômes en charge.

Les effets secondaires suivants ont été signalés au cours des essais cliniques sur l'elotuzumab :

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENTS (<i>plus de 1 patient sur 10</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible nombre de globules blancs ▪ Pneumonie 		√ √	
FRÉQUENTS (<i>moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 sur 100</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Douleur à la poitrine ▪ Diminution de la sensibilité, particulièrement de la peau ▪ Diarrhée ▪ Fatigue ▪ Réactions liées à la perfusion ▪ Insomnie ▪ Enflure des jambes 		√ √ √ √ √ √ √	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faiblesse musculaire ▪ Éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques (zona) ▪ Infection des voies respiratoires supérieures 		✓ ✓ ✓	
PEU FRÉQUENTS (<i>moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 sur 1000</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Accumulation de liquide entraînant une enflure des membres ▪ Réactions allergiques (hypersensibilité) ▪ Constipation ▪ Toux ▪ Diminution de l'appétit ▪ Fièvre ▪ Nausées ▪ Rash (éruption cutanée) ▪ Tremblements ▪ Perte de poids 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓

Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des effets secondaires mentionnés ci-dessus. N'essayez pas de traiter ces symptômes en prenant d'autres médicaments.

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur le site [MedEffect](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du patient par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

- Par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du patient sont disponibles sur le site [MedEffect](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Il est peu probable que l'on vous demande de conserver EMPLICITI chez vous. Il sera conservé à l'hôpital ou à la clinique où il vous sera administré.

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et la boîte de la fiole, à côté de la mention EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conservez le médicament au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

Après la reconstitution, la solution reconstituée doit être immédiatement transférée de la fiole au sac de perfusion.

Après dilution, la perfusion EMPLICITI doit être administrée dans les 24 heures suivant la préparation de la solution de perfusion. Le produit doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une période maximale de 24 heures.

Toute portion inutilisée d'un médicament ou tout déchet dérivé doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

Pour en savoir davantage au sujet d'EMPLICITI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Procurez-vous la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, laquelle renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments, en accédant au [site Web de Santé Canada](http://www.bmscanada.ca/) ou à celui du fabricant à l'adresse :
<http://www.bmscanada.ca/>
ou en communiquant avec le promoteur, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1-866-463-6267.

Ce dépliant a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 20 juin 2016