

PROSPECTO

EMPLICITITM

ELOTUZUMAB

Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa

300 mg/vial y 400 mg/vial

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

EMPLICITI (elotuzumab) se suministra en viales de un solo uso de 300 mg y 400 mg. Cada vial de 300 mg contiene* 340 mg de elotuzumab y los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidratado (2,44 mg), polisorbato 80 (3,40 mg), citrato de sodio dihidratado (16,6 mg) y sacarosa (510 mg). Cada vial de 400 mg contiene* 440 mg de elotuzumab y los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidratado (3,17 mg), polisorbato 80 (4,40 mg), citrato de sodio dihidratado (21,5 mg) y sacarosa (660 mg).

*Cada vial incluye 0,8ml de sobrellenado.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo Ig 1, que se une específicamente a la proteína SLAMF7 presente en las células del Mieloma Múltiple, y en las células inmunes asesinas naturales (NK). Esta interacción elimina las células del mieloma múltiple a través de 2 mecanismos: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), y estimulación directa de las células inmunes NK. Código ATC: L01XC23.

INDICACIONES Y USO

EMPLICITI está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido de una a tres terapias previas.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada de EMPLICITI en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa cada semana durante los primeros dos ciclos, y luego cada 2 semanas como se describe a continuación. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Remítase a la información sobre prescripción de dexametasona y lenalidomida para obtener información adicional.

Los pacientes deben ser premedicados antes de cada dosis de EMPLICITI [véase *Posología-Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*].

Administrar la dexametasona de la siguiente manera:

- Los días en que se administra EMPLICITI, administrar la dexametasona en una dosis oral de 28 mg entre 3 y 24 horas antes de EMPLICITI, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de EMPLICITI.
- Los días en que no se administra EMPLICITI pero hay una dosis de dexametasona programada (Días 8 y 22 del Ciclo 3 y todos los ciclos subsiguientes), administrar una dosis oral de 40 mg.

La dosificación recomendada se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Cronograma posológico recomendado de EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona

| Ciclo | Ciclos 1 y 2 de 28 días | | | | Ciclos 3+ de 28 días | | | |
|--|-------------------------|-----------|----|----|----------------------|----|----|----|
| Día del ciclo | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Premedicación ^a | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| EMPLICITI (mg/kg) por vía intravenosa | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | | 10 |
| Lenalidomida (25 mg) por vía oral | | Días 1-21 | | | Días 1-21 | | | |
| Dexametasona ^b (mg) por vía oral | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 28 | 40 |
| Dexametasona ^a (mg) por vía intravenosa | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | | | 8 |
| Día del ciclo | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |

^a De 45 a 90 minutos antes de la infusión de EMPLICITI, premedicar con lo siguiente: 8 mg de dexametasona intravenosa, bloqueador H1: difenhidramina (25-50 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente; bloqueador H2: ranitidina (50 mg por vía intravenosa) o equivalente; acetaminofeno (650-1000 mg por vía oral).

^b Dexametasona oral (28 mg) tomada entre 3 y 24 horas antes de la infusión de EMPLICITI.

Premedicación

Dexametasona

Cuando EMPLICITI se usa en combinación con lenalidomida, dividir la dexametasona en una dosis oral y una dosis intravenosa, y administrar como se muestra en la Tabla 1 [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Otras medicaciones

Además de dexametasona, completar la administración de las siguientes medicaciones de 45 a 90 minutos antes de la infusión de EMPLICITI:

- Bloqueador H1: difenhidramina (25-50 mg por vía oral o intravenosa) o bloqueador H1 equivalente.
- Bloqueador H2: ranitidina (50 mg por vía intravenosa o 150 mg por vía oral) o bloqueador H2 equivalente.
- Paracetamol (650-1000 mg por vía oral).

Modificaciones de dosis

Si la dosis de un fármaco del régimen se demora, interrumpe o discontinúa, el tratamiento con los otros fármacos puede continuar según el cronograma. Sin embargo, si la dexametasona se demora o discontinúa, basar la decisión de administrar EMPLICITI o no en el criterio clínico (es decir, en función del riesgo de hipersensibilidad).

Si se produce una reacción a la infusión de Grado 2 o mayor durante la administración de EMPLICITI, interrumpir la infusión e implementar las medidas médicas y de respaldo apropiadas. Tras la resolución de la reacción hasta Grado 1 o menor, reiniciar EMPLICITI a razón de 0,5 mL

por minuto y aumentar gradualmente a una velocidad de 0,5 ml por minuto cada 30 minutos, según se tolere, hasta la velocidad a la cual se produjo la reacción a la infusión. Reiniciar el aumento gradual si no vuelve a producirse una reacción a la infusión (véase la Tabla 2).

En pacientes que experimentan una reacción a la infusión, monitorear los signos vitales cada 30 minutos durante 2 horas luego de finalizada la infusión de EMPLICITI. Si vuelve a producirse una reacción a la infusión, interrumpir la infusión de EMPLICITI y no reiniciarla ese día [véase *Advertencias y precauciones*]. Las reacciones severas a la infusión pueden requerir la discontinuación permanente de la terapia con EMPLICITI y el tratamiento de emergencia.

Se debe demorar y modificar la dosis de dexametasona y lenalidomida según se recomiende en su Información sobre Prescripción.

Administración

Administrar la totalidad de la infusión de EMPLICITI con un equipo de infusión y un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0,2-1,2 micrómetros) usando una bomba de infusión automática. Iniciar la infusión de EMPLICITI a una velocidad de 0,5 mL por minuto. La velocidad de infusión se puede incrementar gradualmente según se describe en la Tabla 2 si no se producen reacciones a la infusión. La velocidad de infusión máxima no debe superar los 2 mL por minuto.

Tabla 2: **Velocidad de infusión para EMPLICITI**

| Ciclo 1, Dosis 1 | | Ciclo 1, Dosis 2 | | Ciclo 1, Dosis 3 y 4, y todos los ciclos subsiguientes |
|---------------------|-------------|---------------------|-----------|--|
| Intervalo de tiempo | Velocidad | Intervalo de tiempo | Velocidad | Velocidad |
| 0 a 30 min. | 0,5 mL/min. | 0 a 30 min. | 1 mL/min. | |
| 30 a 60 min. | 1 mL/min. | 30 min. o más | 2 mL/min. | |
| 60 min. o más | 2 mL/min. | - | - | 2 mL/min. |

Ajustar la velocidad de infusión luego de una reacción a la infusión de Grado 2 o mayor [véase *Posología/Dosis y Administración*].

En pacientes que han recibido 4 ciclos de tratamiento con EMPLICITI, la velocidad de infusión puede incrementarse hasta un máximo de 5 mL/min.

No mezclar EMPLICITI con otros productos medicinales, ni administrarlo como infusión con otros productos medicinales. No se han llevado a cabo estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de EMPLICITI con otros agentes.

Reconstitución y preparación

Cálculo de dosis

- Calcular la dosis (mg) y determinar el número de viales necesarios para la dosis de 10 mg/kg según el peso del paciente.
- Determinar el volumen de agua estéril para uso inyectable necesaria para la reconstitución según se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Instrucciones para la reconstitución de EMPLICITI

| Potencia | Cantidad de agua estéril para uso inyectable, USP, que se requiere para la reconstitución | Volumen a administrar de EMPLICITI reconstituido en el vial | Concentración luego de la reconstitución |
|----------------|---|---|--|
| Vial de 300 mg | 13 mL | 12 mL* | 25 mg/mL |
| Vial de 400 mg | 17 mL | 16 mL* | 25 mg/mL |

* Luego de la reconstitución, cada vial contiene un sobrellenado para permitir el retiro de 12 mL (300 mg) y 16 mL (400 mg), respectivamente.

Reconstitución

- Reconstituir asépticamente cada vial de EMPLICITI con una jeringa de tamaño adecuado y una aguja de calibre 18 o menor (por ejemplo, 17, 16, 15). Se puede experimentar una leve retropresión durante la administración del agua estéril para uso inyectable (USP), la cual se considera normal.
- Sostener el vial en posición vertical y mezclar la solución haciendo rotar el vial para disolver el polvo liofilizado. Invertir el vial unas pocas veces a fin de disolver cualquier polvo que pueda estar presente en la parte superior del vial o el tapón. Evitar el movimiento vigoroso. NO AGITAR. El polvo liofilizado se debe disolver en menos de 10 minutos.
- Luego de que los sólidos remanentes se han disuelto por completo, dejar reposar la solución reconstituida durante 5 a 10 minutos. La preparación reconstituida es entre incolora y levemente amarilla, de transparente a levemente opalescente. Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase así lo permitan. Descartar la solución si se observa cualquier materia particulada o decoloración.

Dilución

- Una vez completada la reconstitución, retirar el volumen necesario para la dosis calculada de cada vial, hasta un máximo de 16 mL del vial de 400 mg y 12 mL del vial de 300 mg.
- Diluir adicionalmente con 230 mL de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, en una bolsa para infusión hecha de cloruro de polivinilo o poliolefina.

- El volumen de solución salina al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, se puede ajustar de modo de no superar los 5 mL/kg de peso del paciente en cualquier dosis dada de EMPLICITI.

Completar la infusión de EMPLICITI dentro de las 24 horas de la reconstitución del polvo liofilizado de EMPLICITI. Si no se usa de inmediato, la solución para infusión se puede conservar en condiciones de refrigeración, de 2°C a 8°C, y a resguardo de la luz durante hasta 24 horas. De las 24 horas totales, puede estar hasta un máximo de 8 horas a temperatura ambiente de 20°C a 25°C, y bajo iluminación ambiente.

FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa: 300 mg o 400 mg de elotuzumab en forma de polvo liofilizado entre blanco y blanquecino en vial de uso único para reconstituir.

CONTRAINDICACIONES

EMPLICITI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a elotuzumab o a cualquier componente del producto.

Dado que EMPLICITI está indicado para usar en combinación con lenalidomida y dexametasona, el médico debe consultar la información sobre prescripción de estos productos para obtener una descripción completa de las contraindicaciones antes de iniciar la terapia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones a la infusión

EMPLICITI puede causar reacciones a la infusión. Se han informado reacciones a la infusión en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con EMPLICITI junto con lenalidomida y dexametasona en el ensayo randomizado realizado en mieloma múltiple. Todos los reportes de reacciones a la infusión fueron de Grado 3 o menor. Se produjeron reacciones a la infusión de Grado 3 en el 1% de los pacientes. Los síntomas más comunes de una reacción a la infusión incluyeron fiebre, escalofríos e hipertensión. También se reportó bradicardia e hipotensión durante las infusiones.

En el ensayo, el 5% de los pacientes requirió que se interrumpiera la administración de EMPLICITI durante una mediana de 25 minutos debido a reacciones a la infusión, y el 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones a la infusión. De los pacientes que experimentaron una reacción a la infusión, el 70% (23/33) la sufrió durante la primera dosis.

Administrar premedicación, consistente en dexametasona, antihistamínicos (bloqueadores H1 y H2) y acetaminofeno, antes de la infusión de EMPLICITI [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Interrumpir la infusión de EMPLICITI en caso de reacciones a la infusión de Grado 2 o mayor, e instituir el tratamiento médico apropiado [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Infecciones

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (N=635), se reportaron infecciones en el 81,4% de los pacientes en la rama de EMPLICITI combinado con lenalidomida y dexametasona (E-Ld) y en el 74,4% de los pacientes de la rama de lenalidomida y dexametasona (Ld). Se observaron infecciones de Grado 3 a 4 en el 28% y 24,3% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente. Se produjeron discontinuaciones debido a infecciones en el 3,5% de los pacientes tratados con E-Ld y en el 4,1% de los pacientes tratados con Ld. Se reportaron infecciones fatales en el 2,5% y 2,2% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld.

Se informaron infecciones oportunistas en el 22% de los pacientes de la rama de E-Ld y en el 12,9% de los pacientes de la rama de Ld. Se produjeron infecciones fúngicas en el 9,7% de los pacientes de la rama de E-Ld y en el 5,4% de los pacientes de la rama de Ld. Se reportó herpes zoster en el 13,5% de los pacientes tratados con E-Ld y en el 6,9% de los pacientes tratados con Ld. Se debe monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de infecciones y tratarlos sin demora.

Segundos tumores primarios

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (N=635), se observaron segundos tumores primarios (SPM) invasivos en el 9,1% de los pacientes tratados con E-Ld y en el 5,7% de los pacientes tratados con Ld. La tasa de malignidades hematológicas fue la misma entre las ramas de tratamiento con E-Ld y Ld (1,6%). Se reportaron tumores sólidos en el 3,5% y 2,2% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente. Se informó cáncer de piel en el 4,4% y 2,8% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente. Monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de segundos tumores primarios.

Hepatotoxicidad

Se reportaron elevaciones de las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa/alanina transaminasa [AST/ALT] mayores a 3 veces el límite superior del rango normal, bilirrubina total mayor a 2 veces el límite superior del rango normal, y fosfatasa alcalina menor a 2 veces el límite superior del rango normal) consistentes con hepatotoxicidad en el 2,5% y 0,6% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld en un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (N=635). Dos pacientes que experimentaron hepatotoxicidad no pudieron continuar con el tratamiento; sin embargo, 6 de 8 pacientes alcanzaron la resolución y fueron capaces de seguir adelante con el tratamiento. Monitorear las enzimas hepáticas periódicamente. Interrumpir EMPLICITI por elevación de Grado 3 o mayor de las enzimas hepáticas. Luego del retorno a valores basales, se puede considerar la continuación del tratamiento.

Interferencia con la determinación de la respuesta completa

EMPLICITI es un anticuerpo monoclonal IgG kappa humanizado que se puede detectar en ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPEP) e inmunofijación (IFE) usados para el monitoreo clínico de la proteína M endógena [véase *Interacciones Medicamentosas*]. Esta interferencia puede

tener impacto sobre la determinación de la respuesta completa y posiblemente la recaída a partir de la respuesta completa en pacientes con proteína de mieloma IgG kappa.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones del prospecto:

- Reacciones a la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Infecciones [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Segundos tumores primarios [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Hepatotoxicidad [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Interferencia con la determinación de la respuesta completa [véase *Advertencias y Precauciones*].

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en un ensayo clínico randomizado, abierto, realizado en pacientes con mieloma múltiple previamente tratado. En este estudio, se administró EMPLICITI 10 mg/kg con lenalidomida y dexametasona [véase *Estudios Clínicos*]. Para la evaluación de reacciones adversas, EMPLICITI combinado con lenalidomida y dexametasona se comparó con lenalidomida y dexametasona solas.

El promedio de edad de la población era de 66 años, y el 57% de los pacientes tenían 65 años de edad o más. El 60% de la población era de sexo masculino, el 84% era de raza blanca, el 10% asiáticos, y el 4% negros. El estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 en el 47%, 1 en el 44% y 2 en el 9% de los pacientes.

Estos datos reflejan la exposición de 318 pacientes a EMPLICITI y 317 al control, con una mediana de número de ciclos de 19 para EMPLICITI y 14 para el control.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 65,4% de los pacientes tratados en la rama de EMPLICITI y en el 56,5% de los pacientes tratados en la rama de control. Las reacciones adversas serias más frecuentes en la rama de EMPLICITI en comparación con la rama de control fueron: neumonía (15,4% versus 11%), pirexia (6,9% versus 4,7%), infección del tracto respiratorio (3,1% versus 1,3%), anemia (2,8% versus 1,9%), embolia pulmonar (3,1% versus 2,5%) y falla renal aguda (2,5% versus 1,9%).

La proporción de pacientes que discontinuaron cualquier componente del régimen de tratamiento debido a reacciones adversas, según se enumera a continuación, fue similar para ambas ramas de tratamiento: 6,0% para los pacientes tratados en la rama de EMPLICITI y 6,3% para los pacientes tratados en la rama de control.

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia del 10% o mayor en la rama de EMPLICITI, y con una frecuencia del 5% o mayor que en la rama de lenalidomida y dexametasona para el ensayo randomizado en mieloma múltiple.

Tabla 4: Reacciones adversas con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMPLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona [todos los grados]

| Término primario | EMPLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318 | | Lenalidomida y dexametasona N=317 | |
|--|--|-----------|--------------------------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Fatiga ^a | 61,6 | 12,6 | 51,7 | 11,7 |
| Diarrea | 46,9 | 5,0 | 36,0 | 4,1 |
| Pirexia | 37,4 | 2,5 | 24,6 | 2,8 |
| Constipación | 35,5 | 1,3 | 27,1 | 0,3 |
| Tos ^b | 34,3 | 0,3 | 18,9 | 0 |
| Neuropatía periférica ^c | 26,7 | 3,8 | 20,8 | 2,2 |
| Nasofaringitis | 24,5 | 0 | 19,2 | 0 |
| Infección del tracto respiratorio superior | 22,6 | 0,6 | 17,4 | 1,3 |
| Disminución del apetito | 20,8 | 1,6 | 12,6 | 1,3 |
| Neumonía ^d | 20,1 | 14,2 | 14,2 | 9,5 |
| Dolor de extremidades | 16,4 | 0,9 | 10,1 | 0,3 |
| Cefalea | 15,4 | 0,3 | 7,6 | 0,3 |
| Vómitos | 14,5 | 0,3 | 8,8 | 0,9 |
| Descenso de peso | 13,8 | 1,3 | 6,0 | 0 |
| Linfopenia | 13,2 | 8,8 | 6,9 | 3,2 |
| Cataratas | 11,9 | 6,3 | 6,3 | 2,8 |
| Dolor orofaríngeo | 10,1 | 0 | 4,4 | 0 |

^a El término “fatiga” abarca los siguientes términos: fatiga y astenia.

^b El término “tos” abarca los siguientes términos: tos, tos productiva y tos de vías aéreas superiores.

^c El término “neuropatía periférica” abarca los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía axonal, neuropatía periférica motriz, neuropatía periférica sensorial y polineuropatía.

^d El término “neumonía” abarca los siguientes términos: neumonía, neumonía atípica, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía influenza y neumonía neumocócica.

A continuación se enumeran otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en pacientes tratados con EMPLICITI que no cumplieron con los criterios para su inclusión en la Tabla 4 pero que ocurrieron con una frecuencia del 5% o mayor en el grupo de EMPLICITI y con

al menos el doble de frecuencia respecto de la tasa de control para el ensayo randomizado en mieloma múltiple:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: dolor de pecho

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia

Trastornos psiquiátricos: alteración del estado de ánimo

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: sudoración nocturna

En la Tabla 5 se presentan las anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal y que ocurrieron con una frecuencia del 10% o mayor en el grupo de EMPLICITI, y con una frecuencia del 5% o mayor en comparación con el grupo de lenalidomida y dexametasona (que cumplieron con los criterios para todos los grados o Grado 3/4) para el ensayo randomizado en mieloma múltiple.

Tabla 5: **Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal y con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMPLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona [que cumplieron con los criterios para todos los grados o Grado 3/4]**

| Parámetro de laboratorio | EMPLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318 | | Lenalidomida y dexametasona N=317 | |
|--|--|-----------|--------------------------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3/4 | Todos los grados | Grado 3/4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 99,4 | 76,7 | 98,4 | 48,7 |
| Leucopenia | 90,6 | 32,4 | 88,3 | 25,6 |
| Trombocitopenia | 83,6 | 19,2 | 77,8 | 20,3 |
| Análisis hepáticos y de la función renal | | | | |
| Hipoalbuminemia | 73,3 | 3,9 | 65,6 | 2,3 |
| Elevación de fosfatasa alcalina | 38,7 | 1,3 | 29,8 | 0 |
| Química | | | | |
| Hiper glucemia | 89,3 | 17,0 | 85,4 | 10,2 |
| Hipocalcemia | 78,0 | 11,3 | 76,7 | 4,7 |
| Bajo nivel de bicarbonato | 62,9 | 0,4 | 45,1 | 0 |
| Hiperpotasemia | 32,1 | 6,6 | 22,2 | 1,6 |

Se evaluaron las anormalidades en los signos vitales por rama de tratamiento para el ensayo randomizado en mieloma múltiple, las cuales se presentan en la Tabla 6. Los porcentajes se basan en los pacientes que tuvieron al menos una anormalidad de los signos vitales durante el tratamiento en cualquier momento durante el transcurso de la terapia.

Tabla 6: Anormalidades en los signos vitales

| Parámetro de los signos vitales | EMPLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318 | Lenalidomida y dexametasona N=317 |
|---|---|---|
| | % | % |
| Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg | 33,3 | 20,9 |
| Presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg | 17,3 | 11,7 |
| Presión arterial sistólica < 90 mmHg | 28,9 | 8,2 |
| Frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm | 47,8 | 29,7 |
| Frecuencia cardíaca < 60 lpm | 66 | 31,3 |

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad a EMPLICITI.

De los 390 pacientes de cuatro estudios clínicos que fueron tratados con EMPLICITI y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-producto, 72 pacientes (18,5%) dieron positivo para anticuerpos anti-producto emergentes del tratamiento a través de un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). En 63 (88%) de estos 72 pacientes, se presentaron anticuerpos anti-producto dentro de los primeros 2 meses de iniciado el tratamiento con EMPLICITI. Los anticuerpos anti-producto se resolvieron luego de 2 a 4 meses en 49 (78%) de estos 63 pacientes. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 19 de 299 pacientes en el ensayo randomizado en mieloma múltiple. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) observada en un análisis, puede verse influenciada por varios factores, que incluyen la metodología de ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en EMPLICITI, con la incidencia de anticuerpos en otros productos, puede resultar engañosa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas con EMPLICITI. Sin embargo, EMPLICITI se usa en combinación con lenalidomida y dexametasona. Remítase a

la información sobre prescripción de estos productos a fin de obtener las interacciones medicamentosas importantes.

Interferencia con los análisis de laboratorio

EMPLICITI puede detectarse en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas SPEP y de inmunofijación en suero de pacientes con mieloma, y podría interferir con la correcta clasificación de la respuesta. Un pequeño pico en la región gamma temprana en el SPEP que es IgGκ en la inmunofijación podría atribuirse potencialmente a EMPLICITI, en particular en pacientes cuya proteína de mieloma endógena es IgA, IgM, IgD o cadena liviana lambda restringida. Esta interferencia puede tener impacto en la determinación de la respuesta completa y posiblemente la recaída a partir de la respuesta completa en pacientes con proteína de mieloma IgG kappa [véase *Advertencias y Precauciones*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

No hay estudios con EMPLICITI en mujeres embarazadas que informen acerca de algún riesgo asociado con el fármaco. No se han realizado estudios de reproducción en animales con elotuzumab.

EMPLICITI se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona. La lenalidomida puede causar daño embrio-fetal y está contraindicada para usar durante el embarazo. Remítase a la información sobre prescripción de lenalidomida y dexametasona para obtener información adicional.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves de nacimiento es del 2% al 4%, y de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos reconocidos clínicamente.

Lactancia

Síntesis del riesgo

No existe información sobre la presencia de EMPLICITI en la leche materna humana, el efecto sobre el lactante o el efecto sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz del elotuzumab administrado con lenalidomida/ dexametasona, no se recomienda el amamantamiento. Remítase a la información sobre prescripción de lenalidomida y dexametasona para obtener información adicional.

Hombres y mujeres en edad fértil

Prueba de embarazo

Remítase al prospecto de lenalidomida para obtener los requisitos en materia de prueba de embarazo previo a iniciar tratamiento en mujeres en edad fértil.

Cuando se usa EMPLICITI con lenalidomida, existe riesgo de daño fetal, que incluye defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales asociados con lenalidomida, por lo cual se deben seguir los requisitos relacionados con evitar el embarazo, incluidas pruebas de embarazo.

Anticoncepción

Remítase al prospecto de lenalidomida para obtener los requisitos en materia de anticoncepción previo a iniciar tratamiento en mujeres en edad fértil y hombres.

La lenalidomida está presente en la sangre y el semen de los pacientes que reciben el fármaco. Remítase a la información completa sobre prescripción de lenalidomida para obtener los requisitos en materia de anticoncepción y las prohibiciones contra la donación de sangre y/o esperma debido a la presencia y transmisión en sangre y/o semen, y a fin de obtener información adicional.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 646 pacientes de los grupos de tratamiento en el ensayo randomizado en mieloma múltiple, el 57% tenía 65 años de edad o más; el número de pacientes de 65 años o más fue similar entre los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias generales en la eficacia o la seguridad entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes (menos de 65 años de edad).

SOBREDOSIS

Por favor, dirigirse al final de este prospecto para encontrar la información en caso de Sobredosis.

DESCRIPCIÓN

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra SLAMF7, una glucoproteína de superficie celular. Elotuzumab consiste en las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del anticuerpo de ratón, MuLuc63, injertadas en marcos de cadena pesada y liviana kappa de IgG1 humana. Elotuzumab se produce en células NS0 por tecnología de ADN recombinante. Elotuzumab tiene una masa teórica de 148,1 kDa para el anticuerpo intacto.

EMPLICITI (elotuzumab) es un polvo liofilizado estéril, no pirogénico, libre de conservantes, de color entre blanco y blanquecino, en torta entera o fragmentada, que se presenta en viales monodosis. EMPLICITI Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa se suministra en forma de 300 mg por vial y 400 mg por vial, y debe ser reconstituido con agua estéril para uso inyectable, USP (13 mL y 17 mL, respectivamente) a fin de obtener una solución con una concentración de 25 mg/mL. Luego de la reconstitución, cada vial contiene un sobrelleñado para permitir retirar 12 mL (300 mg) y 16 mL (400 mg). La solución reconstituida es entre incolora y levemente amarilla, de transparente a levemente opalescente. Antes de la infusión intravenosa, la solución reconstituida se diluye con 230 mL de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP [véase Posología/Dosis y Administración].

Cada vial de un solo uso de 300 mg de EMPLICITI también contiene los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidrato (2,44 mg), polisorbato 80 (3,4 mg), citrato de sodio (16,6 mg) y sacarosa (510 mg).

Cada vial de un solo uso de 400 mg de EMPLICITI también contiene los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidrato (3,17 mg), polisorbato 80 (4,4 mg), citrato de sodio (21,5 mg) y sacarosa (660 mg).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se dirige específicamente a la proteína SLAMF7 (Familia de Moléculas de Activación Linfocítica de Señalización, miembro 7). SLAMF7 se expresa en células de mieloma independientemente de las anomalías citogenéticas. SLAMF7 también se expresa en células asesinas naturales, células plasmáticas y, en niveles menores, en subconjuntos de células inmunes específicos de células diferenciadas dentro del linaje hematopoyético.

Elotuzumab activa directamente las células asesinas naturales tanto a través de la vía de SLAMF7 como a través de receptores Fc. Elotuzumab también apunta a SLAMF7 en células de mieloma y facilita la interacción con las células asesinas naturales para mediar la destrucción de las células de mieloma a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). En los modelos preclínicos, la combinación de elotuzumab y lenalidomida dio como resultado una mejor activación de las células asesinas naturales, que fue mayor que los efectos de cualquiera de los agentes solo, y aumentó la actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo*.

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

EMPLICITI no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante en combinación con lenalidomida y dexametasona en la dosis recomendada ni como monoterapia (en una dosis 2 veces mayor a la dosis recomendada).

Farmacocinética

Elotuzumab exhibe una farmacocinética (PK) no lineal, que da por resultado aumentos más que proporcionales en el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC), lo cual es indicativo de eliminación mediada por el blanco. Se predice que la administración del régimen recomendado de 10 mg/kg de EMPLICITI en combinación con lenalidomida/dexametasona dará por resultado concentraciones valle en estado estacionario por media geométrica (CV%) de 194 µg/mL (52%).

Eliminación: El clearance de elotuzumab disminuyó desde una media geométrica (CV%) de 17,5 (21,2%) hasta 5,8 (31%) mL/día/kg, con un aumento de dosis de 0,5 (es decir, 0,05 veces la dosis recomendada) a 20 mg/kg (es decir, 2 veces la dosis recomendada). Sobre la base de un modelo

de PK poblacional, cuando elotuzumab se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona, se predice que aproximadamente el 97% de la concentración máxima en estado estacionario se eliminará con una media geométrica (CV%) de 82,4 (48%) días.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de elotuzumab en función de la edad (37-88 años), el sexo, la raza, nivel basal de LDH, albúmina, deterioro renal entre leve y severo (clearance de creatinina (CLcr) 15 a 89 mL/min), enfermedad renal en estadio terminal (CLcr menor a 15 mL/min) con o sin hemodiálisis, y deterioro hepático leve (NCI-CTEP). La farmacocinética de elotuzumab en pacientes con deterioro hepático moderado a severo se desconoce.

Peso corporal: El clearance de elotuzumab aumentó con el mayor peso corporal, lo cual respalda una dosis basada en el peso.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se dispone de datos de carcinogenicidad o mutagenicidad sobre elotuzumab en animales o humanos. No se han realizado estudios de fertilidad para elotuzumab.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluaron en un ensayo randomizado, abierto, en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido de 1 a 3 terapias previas, y tenían progresión documentada luego de su terapia más reciente.

Los pacientes elegibles fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea EMPLICITI en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona o lenalidomida y bajas dosis de dexametasona. El tratamiento fue administrado en ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. EMPLICITI 10 mg/kg se administró por vía intravenosa cada semana durante los primeros 2 ciclos y cada 2 semanas de allí en adelante. Antes de la infusión de EMPLICITI, se administró dexametasona en forma de dosis dividida: una dosis oral de 28 mg y una dosis intravenosa de 8 mg. En el grupo de control y en las semanas sin EMPLICITI, se administró dexametasona 40 mg como dosis oral única semanalmente. La dosis de 25 mg de lenalidomida se tomó por vía oral una vez por día durante las primeras 3 semanas de cada ciclo. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo cada 4 semanas.

Un total de 646 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento: 321 para recibir EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona en bajas dosis, y 325 para recibir lenalidomida y bajas dosis de dexametasona.

La demografía y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibradas entre las ramas de tratamiento. La mediana de la edad fue de 66 años (rango, 37-91); el 57% de los pacientes

tenían 65 años o más; el 60% de los pacientes eran de sexo masculino; los pacientes de raza blanca constituyan el 84% de la población del estudio, los asiáticos el 10%, y los negros el 4%. El estado funcional ECOG fue 0 en el 47%, 1 en el 44% y 2 en el 9% de los pacientes, y el estadio ISS fue I en el 43%, II en el 32% y III en el 21% de los pacientes. Las categorías citogenéticas de del 17p y t(4;14) estuvieron presentes en el 32% y 9% de los pacientes, respectivamente. La mediana del número de terapias previas fue 2. El 35% de los pacientes eran refractarios (progresión durante la última terapia o dentro de los 60 días posteriores), y el 65% eran pacientes en recaída (progresión después de transcurridos 60 días de la última terapia). Las terapias previas incluyeron trasplante de células madre (55%), bortezomib (70%), melfalan (65%), talidomida (48%) y lenalidomida (6%).

La eficacia de EMPLICITI fue evaluada por la sobrevida libre de progresión (PFS), según se evalúa por la relación de riesgos, y la tasa de respuesta global (ORR), según determina un Comité de Revisión Independiente bajo ciego usando los criterios de respuesta del Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula (EBMT). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 7 y la Figura 1. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 19 para el grupo de EMPLICITI y de 14 para la rama del comparador, con un seguimiento mínimo de 2 años.

Tabla 7: **Resultados de eficacia**

| | EMPLICITI + lenalidomida/ dexametasona N = 321 | Lenalidomida/ dexametasona N = 325 |
|---|---|---|
| PFS | | |
| Relación de riesgos [IC del 95%] | 0,70 [0,57; 0,85] | |
| Valor p en prueba de rango logarítmico estratificada ^a | 0,0004 | |
| Mediana de PFS en meses [IC del 95%] | 19,4 [16,6; 22,2] | 14,9 [12,1; 17,2] |
| Respuesta | | |
| Respuesta global (ORR) ^b n (%) [IC del 95%] | 252 (78,5) [73,6; 82,9] | 213 (65,5) [60,1; 70,7] |
| Valor p ^c | 0,0002 | |
| Respuesta completa (CR + sCR) ^{b, d} n (%) | 14 (4,4) ^e | 24 (7,4) |
| Respuesta parcial muy buena (VGPR) ^b n (%) | 91 (28,3) | 67 (20,6) |
| Respuesta parcial (PR) ^b n (%) | 147 (45,8) | 122 (37,5) |

^a Valor p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada por microglobulinas β2 (<3,5 mg/L vs. ≥3,5 mg/L), número de líneas de terapia previas (1 vs. 2 o 3) y terapia inmunomodulatoria previa (no vs. talidomida previa solamente vs. otras).

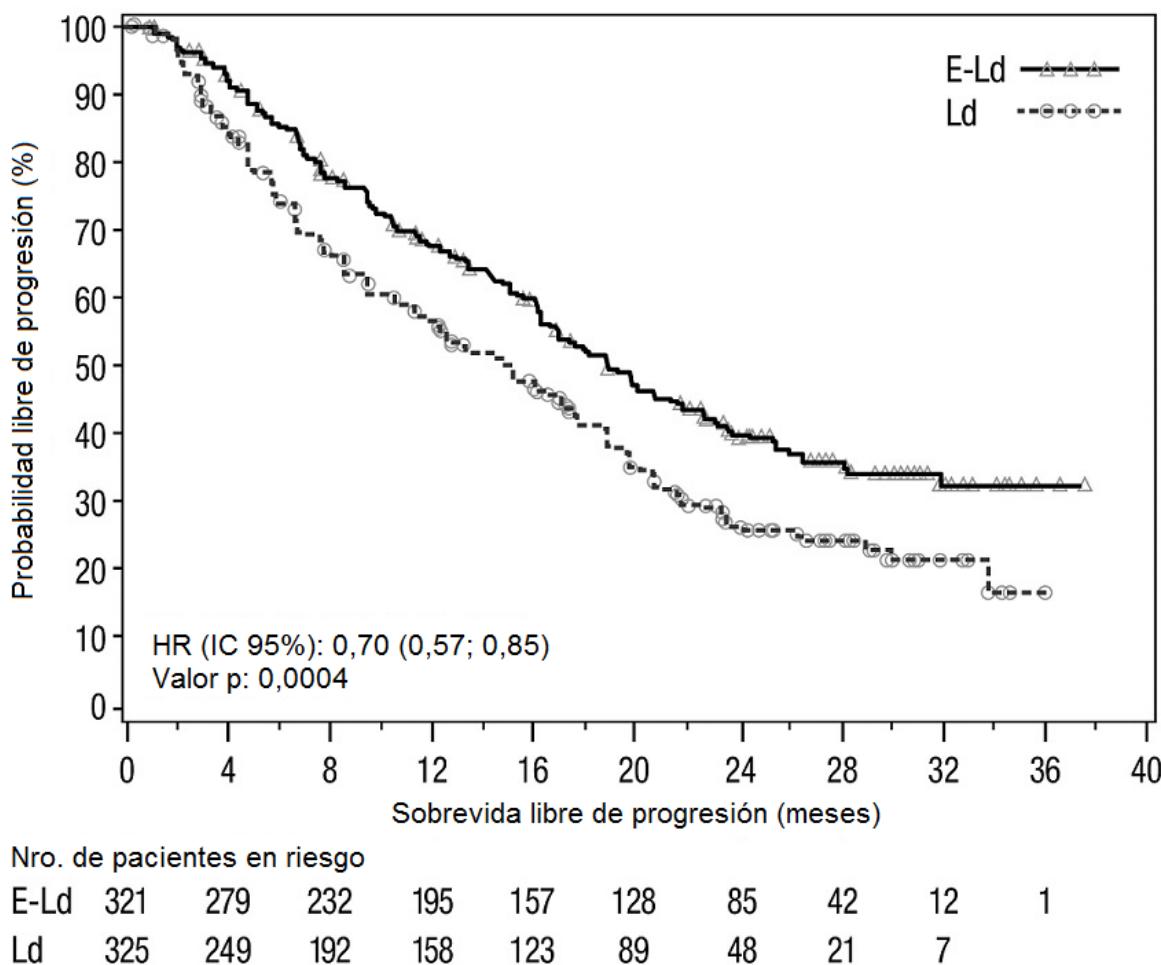
^b Criterios del Grupo Europeo para Trasplante de Sangre y Médula (*European Group for Blood and Marrow Transplantation - EBMT*).

^c Valor p basado en la prueba chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por microglobulinas $\beta2$ ($<3,5$ mg/L vs. $\geq3,5$ mg/L), número de líneas de terapia previas (1 vs. 2 o 3) y terapia inmunomodulatoria previa (no vs. talidomida previa solamente vs. otras).

^d Respuesta completa (CR) + respuesta completa rigurosa (sCR).

^e La interferencia de EMPLICITI en la evaluación de la proteína de mieloma en el ensayo de inmunofijación y electroforesis de proteínas en suero puede afectar la correcta clasificación de la respuesta [véase *Interacciones Medicamentosas*].

Figura 1: Sobrevida libre de progresión



Las tasas de PFS tras 1 y 2 años para el tratamiento con EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona fueron del 68% y 41%, respectivamente, comparadas con 57% y 27%, respectivamente, para el tratamiento con lenalidomida y dexametasona.

Al momento del análisis preliminar, hubo 94 (29%) muertes en la rama de EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona, en comparación con 116 (36%) en la rama de lenalidomida y dexametasona.

PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

EMPLICITI (elotuzumab) es un polvo liofilizado entre blanco y blanquecino que se presenta en las siguientes formas:

| Contenido del envase |
|----------------------------------|
| Un vial para uso único de 300 mg |
| Un vial para uso único de 400 mg |

Conservar EMPLICITI en condiciones de refrigeración, a una temperatura entre 2°C y 8°C. Proteger EMPLICITI de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones a la infusión

- EMPLICITI puede causar reacciones a la infusión. Advertir a los pacientes que deben comunicarse con su médico si experimentan signos y síntomas de reacciones a la infusión, que incluyen fiebre, escalofríos, sarpullido o problemas respiratorios dentro de las 24 horas posteriores a la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Informar a los pacientes que deberán tomar las siguientes medicaciones orales antes de recibir la dosis de EMPLICITI para reducir el riesgo de sufrir reacciones a la infusión [véase *Posología/Dosis y Administración*]:
 - Dexametasona oral según la prescripción del médico
 - Bloqueador H1:difenhidramina o equivalente (si es oral)
 - Bloqueador H2: ranitidina o equivalente (si es oral)
 - Acetaminofeno (650-1000 mg por vía oral)

Embarazo

- Indicar a los pacientes que la lenalidomida tiene el potencial de causar daño fetal, y que tiene requisitos específicos sobre anticoncepción, prueba de embarazo, donación de sangre y esperma, y transmisión en esperma [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Infecciones

- Informar a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar infecciones durante el tratamiento con EMPLICITI, e indicarles que deben reportar cualquier síntoma de infección [véase *Advertencias y Precauciones*].

Segundos tumores primarios

- Informar a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar segundos tumores primarios durante el tratamiento con EMPLICITI [véase *Advertencias y Precauciones*].

Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con EMPLICITI, e indicarles que deben reportar cualquier signo y síntoma asociado con este evento a su médico para que sea evaluado [véase *Advertencias y Precauciones*].

SOBREDOSIS

Se desconoce la dosis de EMPLICITI que se produce toxicidad severa. EMPLICITI no parece ser eliminado por diálisis según lo determina un estudio de pacientes con deterioro renal.

En caso de sobredosis, monitorear al paciente estrechamente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, e instituir el tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.420

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° 7414-17

Fecha de la última revisión: 06-JUL-2017

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Noviembre 2015