



Empliciti
elotuzumabe

APRESENTAÇÃO

EMPLICITI (elotuzumabe) é um pó liofilizado para solução injetável apresentado em frascos-ampolas de uso único que contêm 300 mg e 400 mg de elotuzumabe.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 300 mg e 400 mg de elotuzumabe e os seguintes excipientes: ácido cítrico monohidratado, polissorbato 80, citrato de sódio di-hidratado e sacarose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

EMPLICITI (elotuzumabe) é indicado em associação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo¹ que receberam de uma a três terapias prévias.

¹ CID C90.0 - Mieloma múltiplo

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo randomizado e aberto foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de EMLICITI (elotuzumabe) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam uma ou mais terapias prévias.

Estudo CA204004¹

Este estudo randomizado e aberto foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de EMLICITI em associação com lenalidomida e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo que receberam uma a três terapias prévias. Todos os pacientes apresentavam progressão documentada após sua terapia mais recente.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na razão 1:1 para receber:

- EMLICITI em associação com lenalidomida e dose baixa de dexametasona ou
- lenalidomida e dose baixa de dexametasona.

O tratamento foi administrado em ciclos de 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. EMPLICITI 10 mg/kg foi administrado por via intravenosa semanalmente nos primeiros 2 ciclos e posteriormente a cada 2 semanas. Antes da infusão de EMPLICITI, a administração da dexametasona foi dividida em: uma dose oral de 28 mg e uma dose intravenosa de 8 mg. No grupo controle e nas semanas sem EMPLICITI, dexametasona 40 mg foi administrada como uma dose única oral semanal. Lenalidomida 25 mg foi administrada por via oral uma vez ao dia nas primeiras 3 semanas de cada ciclo. A avaliação da resposta tumoral foi realizada a cada 4 semanas.

No total, 646 pacientes foram randomizados para receber o tratamento: 321 para EMPLICITI em associação com lenalidomida e dexametasona e 325 para lenalidomida e dose baixa de dexametasona. As características basais ficaram bem equilibradas entre os grupos de tratamento, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Estudo CA204004 Características Demográficas e Basais da Doença

		EMPLICITI + lenalidomida/ dexametasona N = 321	lenalidomida/ dexametasona N = 325
Características do Paciente			
Idade			
Mediana	(anos)	67,0	66,0
≥65 anos	N (%)	187 (58,3)	183 (56,3)
Sexo			
Homens	N (%)	192 (59,8)	193 (59,4)
Mulheres	N (%)	129 (40,2)	132 (40,6)
Raça			
Branços	N (%)	264 (82,2)	280 (86,2)
Negros	N (%)	13 (4,0)	10 (3,1)
Outros	N (%)	43 (13,4)	35 (10,8)
Status de Desempenho ECOG			
0	N (%)	159 (49,5)	145 (44,6)
1	N (%)	138 (43,0)	146 (44,9)
2	N (%)	24 (7,5)	34 (10,5)
Características da Doença			
Estágio do ISS			
I	N (%)	141 (43,9)	138 (42,5)
II	N (%)	102 (31,8)	105 (32,3)
III	N (%)	66 (20,6)	68 (20,9)
Não relatado		12 (3,7)	14 (4,3)

Tabela 1: Estudo CA204004 Características Demográficas e Basais da Doença

Classificação Citogenética			
del 17 _p	N (%)	102 (31,8)	104 (32,0)
t (4;14)	N(%)	30 (9,3)	31 (9,5)
Número de Terapias prévias			
Mediana		2	2
1		151 (47,0)	159 (48,9)
≥2		170 (53,0)	166 (51,1)
Status Refratário/Recidiva			
Refratário [*]	N (%)	113 (35,2)	114 (35,1)
Recidiva [†]	N (%)	207 (64,5)	211 (64,9)
Terapias Prévias			
Transplante de célula-tronco	N (%)	167 (52,0)	185 (56,9)
IMiD	N (%)	166 (51,7)	174 (53,5)
lenalidomida	N (%)	16 (5,0)	21 (6,5)
talidomida	N (%)	153 (47,7)	157 (48,3)
bortezomibe	N (%)	219 (68,2)	231 (71,1)
melfalano	N (%)	220 (68,5)	197 (60,6)

* Progressão durante ou dentro de 60 dias da última terapia

† Progressão após 60 dias da última terapia

Os desfechos primários deste estudo, sobrevida livre de progressão (PFS), como avaliada pela razão de risco, e taxa de resposta global (ORR), foram determinados com base nas avaliações feitas por um Comitê de Revisão Independente em esquema cego. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 2 e na Figura 1. O número mediano de ciclos de tratamento foi de 19 para o grupo com EMPLICITI e 14 para o braço comparador.

Uma análise final pré-especificada de sobrevida global (OS) resultou em uma redução de 18% no risco de morte (HR 0,82, IC de 95,4% [0,68, 1,00]) para o braço com EMPLICITI em comparação com o braço comparador. Os resultados de OS são mostrados na Tabela 2 e na Figura 2.

Tabela 2: Resultados do Estudo CA204004

		EMPLICITI + lenalidomida/ dexametasona N = 321	lenalidomida/ dexametasona N = 325
PFS			
Razão de Risco [IC de 97,61%]		0,68 [0,55, 0,85]	
Valor p do teste de classificação logarítmica estratificado ^a		0,0001	
Taxa de PFS de 1 ano	(%)	68	56
[IC de 95%]		[63, 73]	[50, 61]
Taxa de PFS de 2 anos	(%)	39	26
[IC de 95%]		[34, 45]	[21, 31]
Taxa de PFS de 3 anos ^b	(%)	23	15
[IC de 95%]		[18, 28]	[10, 20]
PFS mediana em meses [IC de 95%]		18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Resposta			
Resposta Global (ORR) ^c n (%)		252 (78,5)	213 (65,5)
[IC de 95%]		[73,6, 82,9]	[60,1, 70,7]
Valor p ^d		0,0002	
Resposta Completa (CR + sCR) ^e n (%)		14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Resposta Parcial Muito Boa (VGPR) n (%)		91 (28,3)	67 (20,6)
Resposta Parcial (RR/PR) n (%)		147 (45,8)	122 (37,5)
Respostas Combinadas (CR + sCR + VGPR) n (%)			
		105(32,7)	91 (28,0)
Sobrevida Global^g			
Razão de Risco [IC de 95,4%]		0,82 [0,68, 1,00]	
Valor p do teste de classificação logarítmica estratificado		0,0408 ^h	
Taxa de OS de 1 ano	(%)	91	83
[IC de 95%]		[87, 93]	[78, 87]
Taxa de OS de 2 anos	(%)	73	69
[IC de 95%]		[68, 78]	[63, 73]
Taxa de OS de 3 anos	(%)	60	53
[IC de 95%]		[54, 65]	[47, 58]

Taxa de OS de 4 anos [IC de 95%]	(%)	50 [44, 56]	43 [37, 48]
Taxa de OS de 5 anos [IC de 95%]	(%)	40 [34, 45]	33 [28, 38]
OS mediana em meses [IC de 95%]		48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]

- ^a Valor p baseado no teste de classificação logarítmica estratificado por microglobulinas β_2 ($< 3,5$ mg/L vs. $\geq 3,5$ mg/L), número de linhas prévias de terapia (1 vs. 2 ou 3) e terapia imunomodulatória prévia (nenhuma vs. somente talidomida prévia vs. outra).
- ^b Uma análise pré-especificada para a taxa de PFS de 3 anos foi realizada com base em um tempo mínimo de acompanhamento de 33 meses.
- ^c Critérios do *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).
- ^d Valor p baseado no teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por microglobulinas β_2 ($< 3,5$ mg/L vs. $\geq 3,5$ mg/L), número de linhas prévias de terapia (1 vs. 2 ou 3) e terapia imunomodulatória prévia (nenhuma vs. somente talidomida prévia vs. outra).
- ^e Resposta completa (CR) + resposta completa estrita (sCR).
- ^f As taxas de resposta completas no grupo com Emlipici podem estar subestimadas devido à interferência do anticorpo monoclonal de elotuzumabe com imunofixação e ensaio de eletroforese de proteína sérica.
- ^g Uma análise pré-especificada final para OS foi realizada com base em pelo menos 427 mortes (tempo mínimo de acompanhamento de 70,6 meses).
- ^h A análise final de OS cruzou o limite alpha para significância estatística ($p < 0,046$).

Figura 1: Sobrevida Livre de Progressão

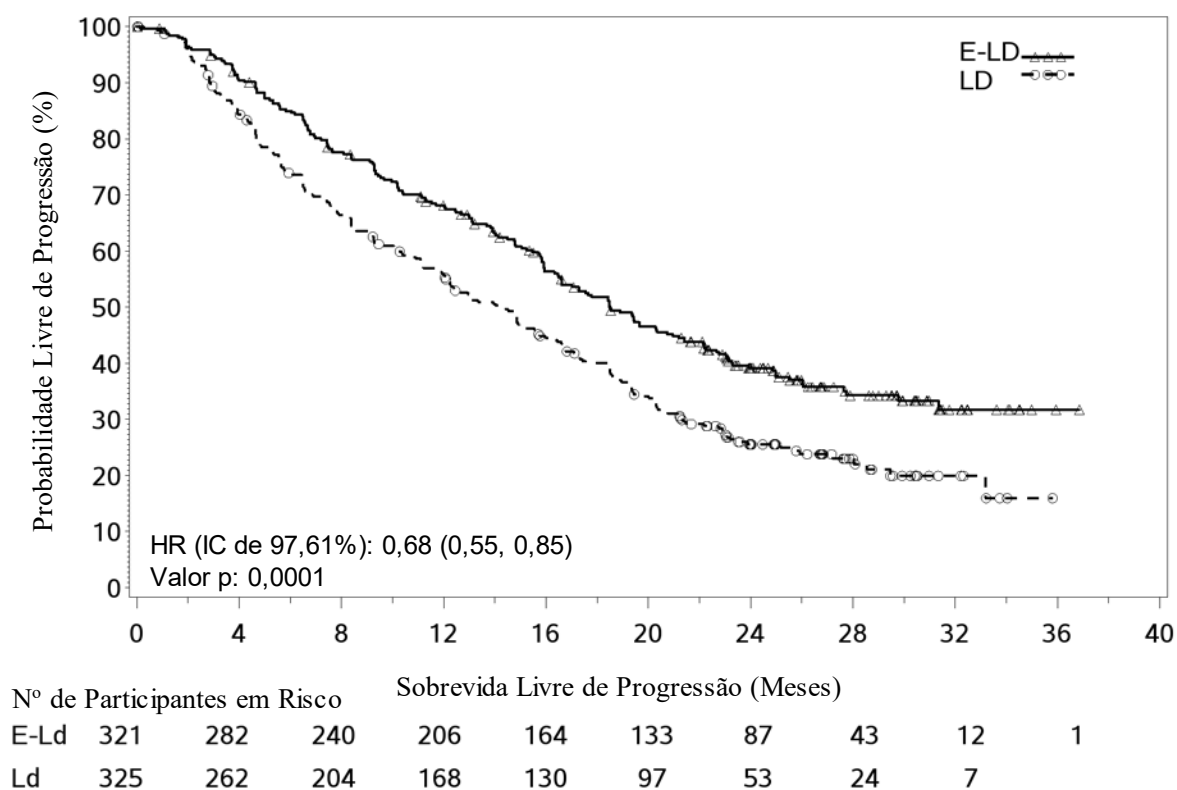
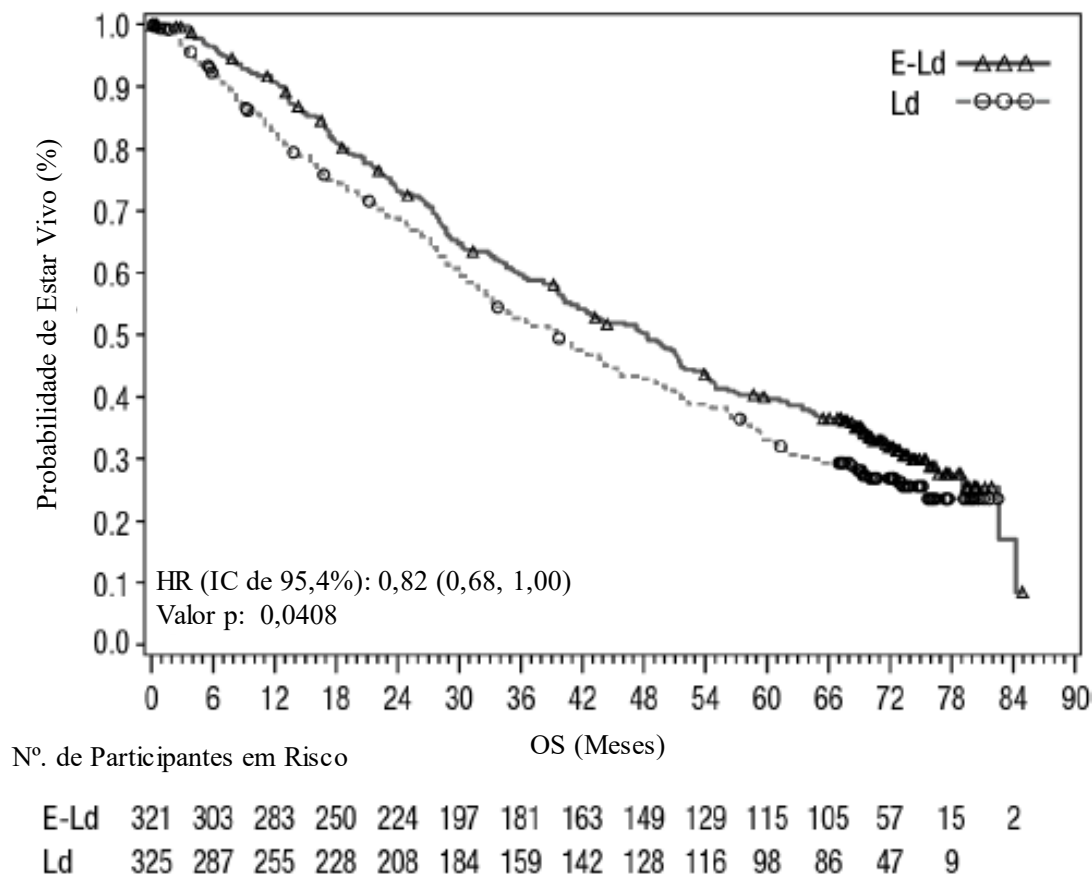


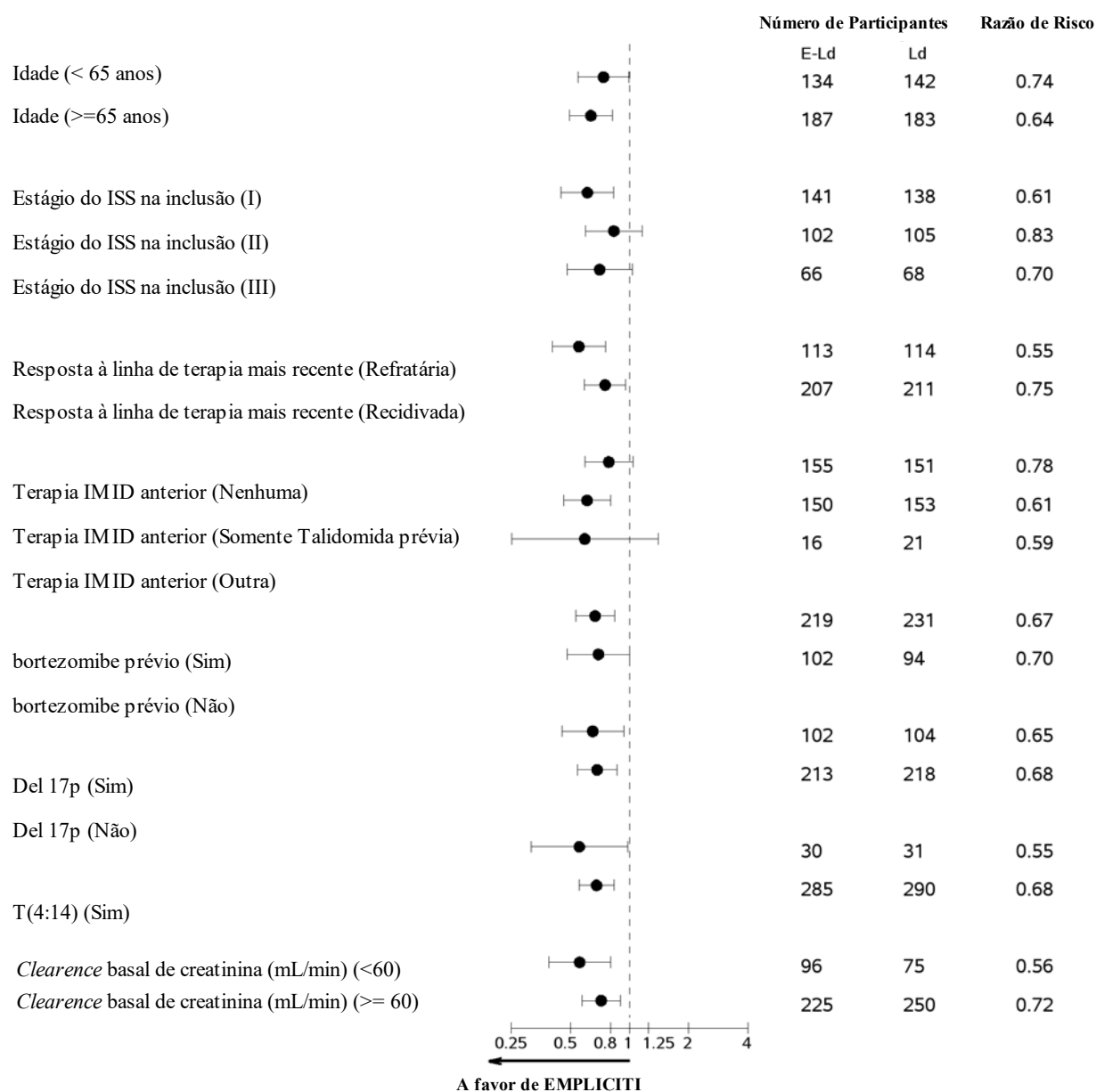
Figura 2: Sobrevida Global do Estudo CA204004



Com um tempo mínimo de acompanhamento de 23,4 meses, as taxas de PFS de 1 e 2 anos para EMLICITI em associação com o tratamento com lenalidomida e dexametasona foram de 68% e 39%, respectivamente, em comparação com 56% e 26%, respectivamente, para o tratamento com lenalidomida e dexametasona. Com um tempo mínimo de acompanhamento de 33 meses, a taxa de PFS de 3 anos foi de 26% e 18%, respectivamente, para o tratamento com lenalidomida e dexametasona.

Com um tempo mínimo de acompanhamento de 70,6 meses, as taxas de OS de 1, 2, 3, 4 e 5 anos para EMLICITI em associação com o tratamento com lenalidomida e dexametasona foram de 91%, 73%, 60%, 50% e 40%, respectivamente, em comparação com 83%, 69%, 53%, 43% e 33%, respectivamente, para o tratamento com lenalidomida e dexametasona.

Os ganhos observados em PFS foram consistentes entre os subconjuntos, independentemente da categoria citogenética (presença ou ausência das categorias citogenética del17p ou t(4; 14)), idade (< 65 versus ≥ 65), estágio do ISS, exposição imunomodulatória prévia ao agente, exposição prévia ao bortezomibe, status recidivado ou refratário, ou função renal, como mostrado na Figura 3.

Figura 3: Sobrevida Livre de Progressão Razão de Risco para Subconjuntos do Estudo CA204004

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Elotuzumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado imunoestimulatório, que tem como alvo específico a proteína SLAMF7 (Molécula de Ativação de Sinalização Linfocitária F7). A SLAMF7 é altamente expressa em células do mieloma independente de anormalidades citogenéticas. A SLAMF7 também é expressa em células *Natural Killer*, células plasmáticas e, em níveis significativamente mais baixos, em subconjuntos específicos de células imunológicas, mas não é detectada em tecidos sólidos normais ou células-tronco hematopoiéticas.

Elotuzumabe ativa diretamente as células *Natural Killer* tanto por meio da via de SLAMF7 quanto dos receptores de Fc, acentuando sua atividade antimieloma *in vitro*. Elotuzumabe também tem como alvo SLAMF7 em células do mieloma e facilita a interação com células *Natural Killer* para mediar a morte de células do mieloma por meio de

citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e fagocitose celular dependentes de anticorpos (ADCP). Em modelos pré-clínicos, elotuzumabe demonstrou atividade sinérgica quando associado com lenalidomida.

Eletrofisiologia Cardíaca

Nenhuma alteração no intervalo QT médio foi detectada nos pacientes tratados com EMPLICITI com base no método da correção de Fridericia. O efeito potencial de elotuzumabe no prolongamento do intervalo QTc foi avaliado em 41 pacientes em doses de 10 e 20 mg/kg como monoterapia ou em associação com lenalidomida e dexametasona. A análise dos dados clínicos da concentração sérica de elotuzumabe e de ECG não demonstrou efeito significativo de EMPLICITI na repolarização cardíaca. Nenhum dos estudos mostrou quaisquer alterações clinicamente relevantes causadas por EMPLICITI na frequência cardíaca, duração de PR ou de QRS como medidas do estado autônomo, condução atrioventricular ou despolarização; não houve casos de *Torsades de Pointes*.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de elotuzumabe foi estudada nos pacientes com mieloma múltiplo que receberam doses variando de 0,5 a 20 mg/kg. Elotuzumabe apresenta farmacocinética não linear com *clearance* de elotuzumabe decrescente de 17,5 a 5,8 mL/dia/kg com aumento na dose de 0,5 a 20 mg/kg, sugerindo *clearance* alvo-mediado, resultando em aumentos maiores do que o proporcional na área sob a curva de concentração-tempo (AUC). O volume de distribuição de elotuzumabe aproximou-se do volume sérico, e pareceu ser independente da dose. Após a descontinuação de elotuzumabe, as concentrações diminuirão para aproximadamente 3% (aproximadamente 97% de *washout*) da concentração sérica máxima de estado de equilíbrio prevista da população por 3 meses. A administração de elotuzumabe 10 mg/kg resultou em concentrações de vale em estado de equilíbrio acima de 70 µg/mL, a concentração limite alvo para eficácia máxima observada no modelo pré-clínico realizado em camundongos com xenotransplante de mieloma múltiplo humano

Populações especiais

Com base em uma análise farmacocinética da população utilizando dados de 440 pacientes, o *clearance* de elotuzumabe aumentou com o peso corporal crescente, corroborando uma dose baseada no peso. A análise farmacocinética da população sugeriu que os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante no *clearance* de elotuzumabe: idade/gênero, raça, LDH basal, albumina, comprometimento renal e comprometimento hepático leve.

Comprometimento renal

Um estudo aberto avaliou a farmacocinética de elotuzumabe em associação com lenalidomida e dexametasona nos pacientes com mieloma múltiplo com graus variáveis de comprometimento renal (classificado utilizando valores de CrCl). O efeito do comprometimento renal na farmacocinética de elotuzumabe foi avaliado nos pacientes com função renal normal (CrCl > 90 mL/min; n=8), comprometimento renal grave não exigindo diálise (CrCl < 30 mL/min; n=9), ou doença renal em estágio terminal exigindo diálise (CrCl < 30 mL/min; n=9). Nenhuma diferença clinicamente importante na farmacocinética de elotuzumabe foi encontrada entre pacientes com comprometimento renal grave (com e sem diálise) e pacientes com função renal normal (veja **5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Comprometimento renal**).

Comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático no *clearance* de elotuzumabe foi avaliado por análises de farmacocinética da população nos pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total [TB] menor do que ou igual ao limite superior da normalidade [ULN] e AST maior do que ULN, ou TB menor do que 1 a 1,5 vezes ULN e qualquer AST; n=33). Nenhuma diferença clinicamente importante no *clearance* de EMPLICITI foi encontrada entre pacientes com comprometimento hepático leve e pacientes com função hepática normal. Elotuzumabe não foi estudado nos pacientes

com comprometimento hepático moderado (TB maior do que 1,5 a 3 vezes ULN e qualquer AST) ou grave (TB maior do que 3 vezes ULN e qualquer AST) (veja **5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Comprometimento hepático**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

EMPLICITI é utilizado em associação com outras medicações, portanto, as contraindicações aplicáveis àquelas medicações aplicam-se também à terapia de associação de EMLICITI. **As informações de prescrição para todas as medicações utilizadas em associação com EMLICITI devem ser consultadas antes de começar a terapia.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reação infusional

EMPLICITI pode causar reações infusionais. As reações infusionais foram relatadas em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com EMLICITI, lenalidomida e dexametasona no Estudo CA204004 e em 7% dos pacientes tratados com EMLICITI, bortezomibe e dexametasona no Estudo CA204009. Todos os relatos de reação infusional foram de Grau ≤ 3 . Reações infusionais de Grau 3 ocorreram em 1% dos pacientes no Estudo CA204004 e em nenhum paciente no Estudo CA204009. Os sintomas mais comuns de uma reação infusional incluíram febre, calafrios e hipertensão. No Estudo CA204004, 5% dos pacientes necessitaram interrupção da administração de EMLICITI devido à reação infusional por uma mediana de 25 minutos e 1% dos pacientes descontinuou devido às reações infusionais. No Estudo CA204004, 20% dos pacientes necessitaram interrupção da administração de EMLICITI por uma mediana de 40 minutos e nenhum descontinuou devido às reações infusionais. Dos pacientes que apresentaram uma reação infusional, 70% (23/33) no Estudo CA204004 e 80% (4/5) no Estudo CA204009 apresentaram-na durante a primeira dose.

Medicação à base de dexametasona, bloqueador de H1, bloqueador de H2 e paracetamol deve ser administrada antes da infusão de EMLICITI (veja **8 POSOLOGIA E MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO, Pré-medicação**).

Em caso de uma reação infusional de Grau ≥ 2 , a infusão de EMLICITI deve ser interrompida e medidas médicas e de suporte apropriadas instituídas. Os sinais vitais devem ser monitorados a cada 30 minutos por 2 horas após o final da infusão de EMLICITI. Uma vez que a reação tenha sido resolvida (Grau ≤ 1), EMLICITI pode ser reiniciado à velocidade inicial de infusão de 0,5 mL por minuto. Caso os sintomas não recidivem, a velocidade de infusão pode ser gradualmente escalonada a cada 30 minutos a um máximo de 5 mL por minuto (veja **8 POSOLOGIA E MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO, Atraso, interrupção ou descontinuação da dose**).

Reações infusionais muito graves podem exigir descontinuação permanente da terapia com EMLICITI e tratamento de emergência. Pacientes com reações leves à infusão podem receber EMLICITI com uma velocidade de infusão reduzida e monitoramento rigoroso.

Produtos utilizados em associação com EMLICITI

EMPLICITI é utilizado em associação com outros medicamentos; portanto, as advertências e precauções aplicáveis ao uso daqueles medicamentos também se aplicam à terapia em associação com EMLICITI, incluindo **risco potencial de dano fetal, presença e transmissão no sêmen e no sangue e proibições para doação de sangue e/ou espermatozoides**. **As informações de bula para todos os medicamentos utilizados em associação com EMLICITI devem ser consultadas antes de começar a terapia.**

Infecções

A incidência de infecções, incluindo pneumonia, foi maior com o tratamento com EMPLICITI do que o tratamento controle. No maior estudo clínico de pacientes com mieloma múltiplo (N=635), infecções foram reportadas em 81,4% dos pacientes no braço de tratamento com EMPLICITI combinado com lenalidomida e dexametasona (E-Ld) e em 74,4% no de lenalidomida e dexametasona (Ld). Infecções Graus 3-4 foram notadas em 28% e 24,3% dos pacientes tratados com E-Ld e Ld, respectivamente. Infecções fatais foram infrequentes e foram reportadas em 2,5% dos pacientes tratados com E-Ld e 2,2% com Ld. Infecções oportunistas foram reportadas em 22% dos pacientes no braço E-Ld e 12,9% dos pacientes no braço Ld. Infecções fúngicas ocorreram em 9,7% dos pacientes no braço E-Ld e 5,4% dos pacientes no braço Ld. Herpes zoster foi reportada em 13,5% dos pacientes tratados com E-Ld e 6,9% dos pacientes tratados com Ld. O monitoramento dos pacientes para o desenvolvimento de infecções e o tratamento imediato devem ser realizados.

Segundo tumor primário

Em um estudo clínico com pacientes com mieloma múltiplo (N=635), o surgimento do segundo tumor primário foi observado em 9,1% dos pacientes tratados com E-Ld e em 5,7% dos pacientes tratados com Ld. A taxa de neoplasias hematológicas foi a mesma entre os braços de tratamento E-Ld e Ld (1,6%). Tumores sólidos foram reportados em 3,5% e 2,2% dos pacientes tratados com E-Ld e Ld, respectivamente. Câncer de pele foi reportado em 4,4% e 2,8% dos pacientes tratados com E-Ld e Ld, respectivamente. O monitoramento dos pacientes para o desenvolvimento de segundo tumor primário deve ser realizado.

Hepatotoxicidade

Elevações nas enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase/ alanina aminotransferase [AST/ALT] maior que 3 vezes o limite superior, bilirrubina total maior que 2 vezes o limite superior e fosfatase alcalina menor que 2 vezes o limite superior) consistentes com hepatotoxicidade foram reportadas em 2,5% e 0,6% dos pacientes tratados com E-Ld e Ld em um estudo clínico de pacientes com mieloma múltiplo (n=635). Dois pacientes que apresentaram hepatotoxicidade não foram capazes de continuar o tratamento; entretanto, 6 de 8 pacientes melhoraram e foram capazes de continuar o tratamento. Deve-se monitorar as enzimas hepáticas periodicamente. Pare EMPLICITI se as enzimas hepáticas se elevarem a um Grau 3 ou mais. Após o retorno aos valores basais, a continuação do tratamento pode ser considerada.

Interferência na Determinação da Resposta Completa

EMPLICITI é um anticorpo monoclonal humanizado IgG kappa que pode ser detectado em ambos os ensaios de eletroforese de proteína sérica (SPEP) e imunofixação (IFE) usados para monitoramento clínico da proteína-M endógena (veja **6. INTERÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Esta interferência pode impactar na determinação da resposta completa e possivelmente recidiva de uma resposta completa em pacientes com proteína do mieloma IgG kappa.

Uso pediátrico

A segurança e a efetividade de EMPLICITI não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Dos 785 pacientes nos grupos de tratamento nos Estudos CA204004 e CA204009, 57% tinham ≥ 65 anos de idade; o número de pacientes com idade ≥ 65 anos foi semelhante entre os grupos de tratamento para qualquer dos estudos.

Não se observou diferença global na segurança ou na eficácia entre pacientes com idade ≥ 65 anos e mais jovens (< 65 anos) em qualquer dos estudos.

Comprometimento renal

Em um estudo avaliando EMPLICITI nos pacientes com comprometimento renal, a farmacocinética de elotuzumabe em associação com lenalidomida e dexametasona não diferiu significativamente entre pacientes com função renal normal, comprometimento renal grave não exigindo diálise ou doença renal em estágio terminal exigindo diálise. Ajustes na dose de EMPLICITI não são necessários nos pacientes com comprometimento renal leve, moderado, grave ou em doença renal em estágio terminal exigindo diálise (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacocinéticas**).

Comprometimento hepático

EMPLICITI é um anticorpo monoclonal IgG1, que é provavelmente eliminado por meio de diversas vias semelhantes às daquelas de outros anticorpos. Não se espera que a excreção hepática exerça um papel dominante na excreção de EMPLICITI. Com base em uma análise farmacocinética da população, nenhum ajuste na dose de EMPLICITI é recomendado para pacientes com comprometimento hepático leve. EMPLICITI não foi estudado nos pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacocinéticas**).

Gravidez

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com elotuzumabe. Também não se sabe se elotuzumabe pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade de reprodução. EMPLICITI não é recomendado durante a gravidez ou nas mulheres em idade fértil que não utilizam contracepção eficaz, a menos que o benefício clínico compense o risco potencial. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto receberem tratamento com EMPLICITI.

Categoria de Risco de Gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico.

Uso com medicamentos em associação

Quando EMPLICITI é utilizado com lenalidomida, há um risco de dano fetal, incluindo defeitos de nascimento graves em humanos com risco à vida associados a estes agentes, exigindo a prevenção de gravidez, realização testes e contracepção. A lenalidomida está presente no sangue e no sêmen dos pacientes recebendo o medicamento. Consulte as informações de bula para as precauções a respeito de contracepção devido à presença e transmissão da lenalidomida no sêmen e para detalhes adicionais.

EMPLICITI é utilizado também com dexametasona. Consulte as informações de bula deste medicamento para mais detalhes.

Amamentação

Não se sabe se EMPLICITI é secretado no leite humano. Os dados publicados sugerem que os anticorpos no leite materno não entram na circulação de neonatos e lactentes em quantidades substanciais. Entretanto, devido ao potencial de reações adversas em lactentes, deve-se decidir quanto a descontinuar a amamentação ou a terapia de

EMPLICITI, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com EMPLICITI para a mulher.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Não há dado de carcinogenicidade ou de mutagenicidade disponível para elotuzumabe em animais ou seres humanos. Não foram realizados estudos de fertilidade para elotuzumabe. Assim, o efeito de elotuzumabe na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas foi realizado. Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que elotuzumabe afetar a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

Atenção: Este produto contém açúcar, portanto, deve ser utilizado com cuidado em indivíduos diabéticos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo farmacocinético formal de interação medicamentosa foi realizado com EMPLICITI. Elotuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizados por enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamento, não se prevê que a inibição ou indução destas enzimas por medicamentos administrados em associação afete a farmacocinética de elotuzumabe. Além disso, não se espera que elotuzumabe tenha efeito em CYP ou em outras enzimas metabolizadoras de medicamento em termos de inibição ou indução. Portanto, não se espera que elotuzumabe apresente interações baseadas na farmacocinética.

Interferência no Teste Laboratorial

EMPLICITI pode ser detectado nos ensaios SPEP e de imunofixação sérica de pacientes com mieloma e pode interferir na correta classificação da resposta. Um pequeno pico na região gamma inicial no SPEP que é IgGκ na imunofixação sérica pode ser potencialmente atribuído ao EMPLICITI, particularmente em pacientes cuja proteína de mieloma endógena é IgA, IgM, IgD ou cadeia leve de lambda restrita. Esta interferência pode impactar na determinação da resposta completa e possivelmente recidiva de uma resposta completa em pacientes com proteína de mieloma IgG kappa (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

EMPLICITI (elotuzumabe) deve ser armazenado na embalagem original sob refrigeração (2°C a 8°C) com proteção da luz. Não congele nem agite.

Após reconstituição e diluição: A solução reconstituída deve ser transferida do frasco para a bolsa de infusão imediatamente. A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída e diluída foi demonstrada por 24 horas a 2°C a 8°C e protegido da luz. Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, o tempo e condições de armazenamento em uso antes da utilização são de responsabilidade do usuário e normalmente não devem ser maiores que 24 horas a 2°C a 8°C protegido da luz. Não congele a solução reconstituída ou diluída.

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada do produto.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação para o frasco-ampola fechado.

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem

Não utilize medicamentos com prazo de validade vencido. Mantenha-o em sua embalagem original.

Após preparo, armazene sob refrigeração (2°C a 8°C) por não mais de 24 horas e com proteção da luz.

Propriedades organolépticas e físicas

EMPLICITI é um pó liofilizado estéril, branco a esbranquiçado, sem conservante.

A solução reconstituída é um líquido incolor a ligeiramente amarelo, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EMPLICITI deve ser administrado sob a supervisão de profissionais da saúde com experiência no tratamento do câncer.

Os pacientes devem ser pré-medicados antes de cada dose de EMLICITI (veja **Pré-medicação**).

Posologia

A dosagem recomendada de EMLICITI é de 10 mg/kg administrados via intravenosa semanalmente nos primeiros dois ciclos e, posteriormente, a cada 2 semanas, em conjunto com a dosagem recomendada de lenalidomida e baixa dose de dexametasona como descrito abaixo. O tratamento deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dexametasona deve ser administrada como segue:

- Nos dias em que EMLICITI é administrado, 28 mg por via oral, entre 3 e 24 horas antes de EMLICITI, mais 8 mg IV entre 45 e 90 minutos antes de EMLICITI.
- Nos dias que EMLICITI não é administrado, mas uma dose de dexametasona está programada, ela deve ser de 40 mg por via oral.

O esquema de administração é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Cronograma Recomendado de Administração de EMLICITI em Associação com lenalidomida e dexametasona

Ciclo	Ciclos de 28 Dias 1 e 2				Ciclos de 28 Dias 3+			
Dia do Ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Pré-medicação*	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
EMPLICITI (mg/kg) IV	10	10	10	10	10		10	
lenalidomida[†] (25 mg) via oral	Dias 1-21				Dias 1-21			
dexametasona[‡] (mg) via oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Dexametasona* (mg) IV	8	8	8	8	8		8	

Dia do Ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
--------------	---	---	----	----	---	---	----	----

* 45-90 minutos antes da infusão de EMPLICITI pré-medique com 8 mg de dexametasona por via intravenosa, bloqueador de H1: difenidramina (25-50 mg via oral ou IV) ou equivalente; bloqueador de H2: ranitidina (50 mg IV) ou equivalente; paracetamol (650-1000 mg via oral).

† Pelo menos 2 horas após a infusão de EMPLICITI.

‡ Entre 3 e 24 horas antes da infusão de EMPLICITI: dexametasona oral (28 mg)

Pré-medicação

Dexametasona

Quando elotuzumabe é utilizado em associação com lenalidomida, a dexametasona deve ser dividida em uma dose oral e intravenosa e administrada como mostrado na Tabela 3.

Outras Medicções

- Além de dexametasona, a seguinte pré-medicação deve ser administrada 45-90 minutos antes da infusão de EMPLICITI:
- bloqueador de H1: difenidramina (25 - 50 mg via oral ou IV) ou bloqueador equivalente de H1.
- bloqueador de H2: ranitidina (50 mg IV ou 150 mg via oral) ou bloqueador equivalente de H2.
- paracetamol (650 - 1000 mg via oral).

Velocidade de Infusão para EMPLICITI

EMPLICITI deve ser iniciado à velocidade de infusão de 0,5 mL por minuto. A velocidade de infusão pode ser aumentada de maneira gradual como descrita na Tabela 4, se não ocorrerem reações à infusão. A velocidade de infusão máxima não deve exceder 5 mL por minuto.

Tabela 4: Velocidade de Infusão para EMPLICITI

Ciclo 1, Dose 1		Ciclo 1, Dose 2		Ciclo 1, Doses 3 e 4 E todos os Ciclos subsequentes
Intervalo de Tempo	Velocidade	Intervalo de Tempo	Velocidade	Velocidade
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*	-	-	

* Mantenha esta velocidade até que a infusão esteja concluída, aproximadamente 1 hora com base no peso do paciente.

Para a velocidade de infusão após uma reação à infusão de Grau ≥ 2 , veja **Atraso, interrupção ou descontinuação da dose**.

Atraso, interrupção ou descontinuação da dose

Se a dose de um medicamento no regime é atrasada, interrompida ou descontinuada, o tratamento com os outros medicamentos pode continuar como programado. Entretanto, se dexametasona for atrasada ou descontinuada, a administração de EMPLICITI deve ser baseada no julgamento clínico (ou seja, risco de hipersensibilidade).

Se uma reação infusional de Grau ≥ 2 ocorrer durante a administração de EMPLICITI, a infusão deve ser interrompida. Com resolução para Grau ≤ 1 , EMPLICITI deve ser reiniciado a 0,5 mL/min e a velocidade pode ser gradualmente aumentada em 0,5 mL/min a cada 30 minutos, como tolerado, até a velocidade em que a reação infusional ocorreu. Se não houver recorrência da reação infusional, o regime de escalonamento poderá ser retomado (veja a Tabela 4).

Pacientes que apresentam uma reação infusional devem ter os sinais vitais monitorados a cada 30 minutos por 2 horas após o final da infusão de EMPLICITI. Se a reação infusional recidivar, a infusão de EMPLICITI deve ser interrompida e não reiniciada nesse dia (veja **5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Reações de infusão**). Reações infusionais muito graves podem exigir a descontinuação permanente da terapia com EMPLICITI e tratamento de emergência.

Atraso e modificação na dose para dexametasona e lenalidomida devem ser realizados como indicado clinicamente.

Método de administração

Preparação da Dose

Calcule a dose (mg) e determine o número de frascos-ampola necessários para a dose de 10 mg/kg com base no peso do paciente.

Reconstitua assepticamente cada frasco-ampola de EMPLICITI com uma seringa de tamanho adequado e agulhas de calibre 18 G ou menor (por exemplo, calibres 17G -15G) como mostrado na Tabela 5. Uma ligeira contrapressão pode ser apresentada durante a reconstituição com água para injeção estéril, o que é considerado normal.

Tabela 5 Instruções de Reconstituição para EMPLICITI

Concentração	Quantidade de Água para injeção estéril (SWFI), grau USP, para reconstituição	Volume final de EMPLICITI reconstituído no frasco-ampola (incluindo volume deslocado pelo bolo sólido)	Concentração pós-reconstituição
Frasco-ampola de 300 mg	13,0 mL	13,6 mL*	25 mg/mL
Frasco-ampola de 400 mg	17,0 mL	17,6 mL*	25 mg/mL

* Após a reconstituição, cada frasco-ampola contém excesso de enchimento para permitir a retirada de 12 mL (300 mg) e 16 mL (400 mg), respectivamente.

Mantenha o frasco-ampola na posição vertical e misture a solução girando o frasco-ampola para dissolver o bolo liofilizado. Inverta o frasco-ampola algumas vezes para dissolver qualquer pó que possa estar presente no topo do

frasco-ampola ou na tampa. Evite agitação vigorosa. NÃO AGITE. O pó liofilizado deve se dissolver em menos de 10 minutos.

Após os sólidos restantes serem completamente dissolvidos, deixe a solução reconstituída em repouso por 5 a 10 minutos. A preparação reconstituída é uma solução incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente. Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Descarte a solução se qualquer material particulado ou descoloração for observado.

- Diluição

Uma vez que a reconstituição é concluída, retire o volume necessário para a dose calculada de cada frasco-ampola, até o máximo de 16 mL do frasco-ampola de 400 mg e de 12 mL do frasco-ampola de 300 mg. Dilua a solução restante com cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% em bolsa de infusão de PVC (cloreto de polivinila) ou de poliolefina. A solução final da infusão deverá variar entre 1mg/mL e 6 mg/mL. O volume de solução de cloreto de sódio 0,9% ou de solução de glicose 5% pode ser ajustado de modo a não exceder 5 mL/kg do peso do paciente em qualquer dose fornecida de EMPLICITI.

Toda a infusão de EMPLICITI deve ser administrada com um equipo de infusão e um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação a proteínas (com tamanho de poro de 0,2-1,2 µm), utilizando bomba de infusão automática. EMPLICITI deve ser iniciado à velocidade de infusão de 0,5 mL por minuto. Se bem tolerada, a velocidade de infusão pode ser aumentada de maneira gradual como descrito na Tabela 4. A velocidade de infusão máxima não deve exceder 5 mL por minuto.

A infusão deve ser concluída dentro de 24 horas da reconstituição do pó liofilizado de EMPLICITI. Se não utilizada imediatamente, a solução de infusão pode ser armazenada sob refrigeração: 2°C a 8°C e protegida da luz por até 24 horas.

Não misture EMPLICITI, ou o administre como uma infusão, com outros medicamentos. Nenhum estudo de compatibilidade física ou bioquímica foi conduzido para avaliar a coadministração de EMPLICITI com outros agentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição a várias doses de EMPLICITI em associação com outros agentes antimioma (N=682). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

A reação adversa mais séria que pode ocorrer durante o tratamento com o elotuzumabe é pneumonia.

As reações adversas mais comuns (ocorrendo em >10% dos pacientes) com o tratamento com elotuzumabe foram reação relacionada à infusão, diarreia, herpes zoster, nasofaringite, tosse, pneumonia, infecção do trato respiratório superior, linfopenia e perda de peso.

As reações adversas relatadas nos pacientes com mieloma múltiplo que foram tratados com EMPLICITI em estudos clínicos são apresentadas na Tabela 6.

Estas reações são apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 6: Reações Adversas nos Pacientes com Mieloma Múltiplo Tratados com EMPLICITI

Classe de Sistema e Órgãos	Reações Adversas	Frequência global	Frequência de grau 3/4
<i>Infecções e infestações</i>	Herpes zoster ^a	Comum	Incomum
	Nasofaringite	Muito comum	Nenhum reporte
	Pneumonia ^b	Muito comum	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	Comum
<i>Distúrbios hematológicos e do sistema linfático</i>	Linfopenia ^c	Muito comum	Comum
<i>Distúrbios do sistema imunológico</i>	Reação anafilática	Incomum	Incomum
	Hipersensibilidade	Comum	Incomum
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>	Humor alterado	Comum	Nenhum reporte
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i>	Cefaleia	Muito comum	Incomum
	Hipoestesia	Comum	Incomum
<i>Distúrbios vasculares</i>	Trombose venosa profunda	Comum	Comum
<i>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</i>	Tosse ^d	Muito Comum	Incomum
	Dor orofaríngea	Comum	Nenhum reporte
<i>Distúrbios gastrointestinais</i>	Diarreia	Muito Comum	Comum
<i>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</i>	Sudorese noturna	Comum	Nenhum reporte
<i>Distúrbios gerais e condições do local de administração</i>	Dor torácica	Comum	Comum
	Fadiga	Muito comum	Comum
	Pirexia	Muito comum	Comum
<i>Investigações</i>	Perda de peso	Muito comum	Incomum
<i>Lesões, intoxicação e complicações no procedimento</i>	Reação infusional	Comum	Incomum

^a O termo herpes zoster é um agrupamento dos seguintes termos: herpes zoster, herpes oral e infecção pelo vírus herpes.

^b O termo pneumonia é um agrupamento dos seguintes termos: pneumonia, pneumonia atípica, broncopneumonia, pneumonia lobar, pneumonia bacteriana, pneumonia fúngica, pneumonia por influenza e pneumonia pneumocócica.

^c O termo linfopenia inclui os seguintes termos: linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

^d O termo tosse inclui os seguintes termos: tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse do trato respiratório superior.

As reações adversas que ocorreram com uma frequência de 10% ou mais no braço de EMPLICITI e 5% ou mais do que no braço de lenalidomida e dexametasona para o estudo randomizado em mieloma múltiplo está apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Reações Adversas com Incidência de 10% ou Mais para Pacientes Tratados com EMPLICITI e Incidência de 5% ou Mais para Pacientes Tratados com Lenalidomida e Dexametasona [Todos os Graus]

Termo primário	EMPLICITI + lenalidomida e dexametasona N=318		Lenalidomida e dexametasona N=317	
	Todos os Graus	Grau 3/4	Todos os Graus	Grau 3/4
Fadiga *	61,6	12,6	51,7	11,7
Diarreia	46,9	5,0	36,0	4,1
Pirexia	37,4	2,5	24,6	2,8
Constipação	35,5	1,3	27,1	0,3
Tosse.†	34,3	0,3	18,9	0
Neuropatia Periférica‡	26,7	3,8	20,8	2,2
Nasofaringite	24,5	0	19,2	0
Infecção do Trato Respiratório Superior	22,6	0,6	17,4	1,3
Diminuição do Apetite	20,8	1,6	12,6	1,3
Pneumonia §	20,1	14,2	14,2	9,5
Dor nas Extremidades	16,4	0,9	10,1	0,3
Dor de Cabeça	15,4	0,3	7,6	0,3
Vômito	14,5	0,3	8,8	0,9
Perda de Peso	13,8	1,3	6,0	0
Linfopenia	13,2	8,8	6,9	3,2
Catarata	11,9	6,3	6,3	2,8
Dor orofaríngea	10,1	0	4,4	0

* O termo fadiga está agrupando os seguintes termos: fadiga e astenia.

† O termo tosse está agrupando os seguintes termos: tosse, tosse produtiva e tosse do trato respiratório superior.

‡ O termo neuropatia periférica está agrupando os seguintes termos: neuropatia periférica, neuropatia axial, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica e polineuropatia.

§ O termo pneumonia está agrupando os seguintes termos: pneumonia, pneumonia atípica, broncopneumonia, pneumonia lobar, pneumonia bacteriana, pneumonia fúngica, pneumonia influenza e pneumonia pneumocócica.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade a EMPLICITI. Dos 390 pacientes tratados com EMPLICITI em quatro estudos clínicos e avaliados quanto a presença de anticorpos antiproduto, 72 pacientes (18,5%) apresentaram resultado positivo para anticorpos antiproduto emergentes ao tratamento por um ensaio eletroquimioluminescente (ECL). Os anticorpos neutralizantes foram detectados em 19 de 299 pacientes no estudo CA204004. Na maioria dos pacientes, a imunogenicidade ocorreu no início do tratamento e foi transitória, sendo resolvida por volta de 2 a 4 meses. Não houve evidência causal clara de perfis farmacocinéticos, de eficácia ou de toxicidade alterados com desenvolvimento de anticorpo antiproduto baseado nas análises da população farmacocinética e da exposição-resposta.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança

aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Um paciente recebeu superdose de 23,3 mg/kg de elotuzumabe em associação com lenalidomida e dexametasona. O paciente não apresentou reação à infusão, nenhum sintoma, não exigiu nenhum tratamento para a superdose e pôde continuar na terapia com elotuzumabe.

A dose máxima tolerada não foi determinada. Em estudos clínicos, aproximadamente 78 pacientes foram avaliados com elotuzumabe a 20 mg/kg sem efeitos tóxicos aparentes.

Em caso de superdose, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para sinais ou sintomas de reações adversas e tratamento sintomático apropriado instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você necessitar de orientação adicional.

11. REFERÊNCIAS

1. Lonial, S. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373: 621-631.

Reg. MS – 1.0180.0409

Responsável Técnica:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Bo. Tierras Nuevas, Rt 686 Km 2,3

Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição

Restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/03/2020.





EMPLICITI_VPS_v01_01072019

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.									
DAR-BR-WI-002 TMP 002									
Histórico de alteração para a bula									
EMPLICITI									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/06/2018	0496140/18-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	01/07/2016	2031115/16-0	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	18/12/2017	NA (Bula Inicial)	VP/VPS	300 mg e 400 mg
28/09/2018	0943986/18-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 mg e 400 mg
							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	
13/03/2020	-----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VERSIONAMENTO	VP	300 mg e 400 mg
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	