

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Empliciti 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Empliciti 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Empliciti 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial de polvo contiene 300 mg de elotuzumab*.

Empliciti 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial de polvo contiene 400 mg de elotuzumab.

Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 25 mg de elotuzumab.

* Elotuzumab es producido en células NS0 por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

El polvo se presenta en forma compacta o fragmentada de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Empliciti está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (ver las secciones 4.2. y 5.1).

Empliciti está indicado en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con elotuzumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

Medicación previa para la prevención de reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

La siguiente medicación previa debe ser administrada a los pacientes 45-90 minutos antes de la perfusión de Empliciti (ver la sección 4.4):

- Dexametasona 8 mg intravenosa
- Antagonista H1: difenhidramina (25-50 mg por vía oral o intravenosa) o antagonista H1 equivalente.
- Antagonista H2: ranitidina (50 mg por vía intravenosa o 150 mg por vía oral) o antagonista H2 equivalente.
- Paracetamol (650-1000 mg por vía oral).

Manejo de las RRP

Si durante la administración de Empliciti se produce una RRP \geq Grado 2, la perfusión se debe interrumpir. Después de resolver la reacción hasta \leq Grado 1, Empliciti se debe reiniciar a una velocidad de 0,5 ml/min, que puede aumentarse gradualmente 0,5 ml/min cada 30 minutos según se vaya tolerando, hasta alcanzar la velocidad de perfusión a la que se produjo la RRP. Si la RRP no se vuelve a producir, se puede reanudar la escalada (ver la Tabla 3 y 4).

En pacientes que han experimentado una RRP, se deben monitorizar las constantes vitales cada 30 minutos durante 2 horas después de finalizar la perfusión de Empliciti. Si la RRP se vuelve a producir, se debe interrumpir la perfusión de Empliciti y no reanudarse en ese día (ver la sección 4.4). RRP's muy graves (\geq Grado 3) pueden requerir la interrupción permanente del tratamiento con Empliciti, así como tratamiento de emergencia.

Posología para la administración con lenalidomida y dexametasona

La duración de cada ciclo de tratamiento es de 28 días, ver la Tabla 1 para consultar la pauta de tratamiento.

Se debe continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Empliciti es de 10 mg/kg peso corporal (pc) administrados por vía intravenosa cada semana, en los días 1, 8, 15, y 22 para los dos primeros ciclos de tratamiento, y cada 2 semanas en los días 1 y 15 en los ciclos posteriores.

La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días, y al menos 2 horas después de la perfusión de Empliciti cuando se administra en el mismo día.

La administración de dexametasona se indica a continuación:

- En los días en que se administra Empliciti, se deben administrar 28 mg de dexametasona por vía oral una vez al día entre 3 y 24 horas antes de Empliciti más 8 mg por vía intravenosa en los 45 a 90 minutos anteriores a la administración de Empliciti en los días 1, 8, 15, y 22 de ciclos repetidos de 28 días.
- En los días en que no se administra Empliciti pero está prevista una dosis de dexametasona (Días 8 y 22 del ciclo 3 y ciclos subsiguientes), se deben administrar 40 mg de dexametasona por vía oral.

Tabla 1: Pauta de tratamiento recomendada para 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
Medicación previa	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg pc) por vía intravenosa	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomida (25 mg) por vía oral	Días 1-21				Días 1-21			
Dexametasona (mg) por vía oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Día del Ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22

Para obtener información adicional relativa a lenalidomida y dexametasona, ver las correspondientes Fichas Técnicas.

Posología para la administración con pomalidomida y dexametasona

La duración de cada ciclo de tratamiento es de 28 días, ver la Tabla 2 para consultar la pauta de tratamiento.

Se debe continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Empliciti es de 10 mg/kg pc administrados por vía intravenosa cada semana, en los días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo de tratamiento para los dos primeros ciclos, y después 20 mg/kg pc administrados en el día 1 de cada tratamiento en los ciclos posteriores.

La dosis recomendada de pomalidomida es de 4 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días, y al menos 2 horas después de la perfusión de Empliciti cuando se administra en el mismo día.

Administración de dexametasona en adultos ≤ 75 años y > 75 años

- En los días en los que se administre Empliciti en pacientes ≤ 75 años, administre 28 mg de dexametasona por vía oral entre 3 y 24 horas antes de Empliciti más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de Empliciti y en pacientes > 75 años, administre 8 mg de dexametasona por vía oral entre 3 y 24 horas antes de Empliciti más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de Empliciti.
- En los días en que no se administra Empliciti pero está prevista una dosis de dexametasona (Días 8, 15 y 22 del ciclo 3 y ciclos posteriores), se deben administrar 40 mg de dexametasona por vía oral a pacientes ≤ 75 años y 20 mg de dexametasona por vía oral a pacientes > 75 años.

Tabla 2: Pauta de tratamiento recomendada para Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona

Ciclo	Ciclos 1 y 2 de 28 días				Ciclos 3 y posteriores de 28 días				
	Día del Ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Medicación previa	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg pc) por vía intravenosa	10	10	10	10	20				
Pomalidomida (4 mg) por vía oral	Días 1-21				Días 1-21				
Dexametasona (mg) por vía intravenosa	8	8	8	8	8				
Dexametasona (mg) por vía oral ≤ 75 años	28	28	28	28	28	40	40	40	
Dexametasona (mg) por vía oral > 75 años	8	8	8	8	8	20	20	20	
Día del Ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22	

Para obtener información adicional relativa a pomalidomida y dexametasona, ver la Ficha Técnica correspondiente.

Ver la sección Forma de administración a continuación con instrucciones relativas a la velocidad de perfusión.

Retraso en la dosis, interrupción o suspensión

Si se retrasa la dosis, se interrumpe o se suspende un medicamento de la pauta posológica, el tratamiento con los otros medicamentos puede continuar acorde a lo previsto. Sin embargo, si se retrasa la dosis oral o intravenosa de dexametasona o si ésta se discontinúa, la administración de Empliciti se debe basar en el criterio médico (por ejemplo, riesgo de hipersensibilidad) (ver la sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis de Empliciti en pacientes mayores de 65 años de edad (ver la sección 5.2). Los datos de eficacia y seguridad de Empliciti en pacientes ≥ 85 años son muy limitados. La dosis de dexametasona en combinación con pomalidomida está ajustada de acuerdo con la edad. Ver arriba Administración de dexametasona en adultos ≤ 75 años y > 75 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de Empliciti en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CrCl) = 60- 89 ml/min), moderada (CrCl = 30 - 59 ml/min), grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de Empliciti en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BT) \leq el límite superior normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (GOT) > LSN, o BT < 1 a 1,5 x LSN y cualquier valor de GOT). No se ha estudiado Empliciti en pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT > 1,5 a 3 x LSN y cualquier valor de GOT) o grave (BT > 3x LSN y cualquier valor de GOT) (ver la sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Empliciti en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple no es relevante.

Forma de administración

Empliciti es exclusivamente para uso intravenoso.

Velocidad de perfusión de Empliciti 10 mg/kg pc

La administración de una solución reconstituida y diluida se debe iniciar a una velocidad de perfusión de 0,5 ml/min. Si la perfusión se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede ir incrementando de forma gradual tal como se describe en la Tabla 3. La velocidad máxima de perfusión no debe exceder los 5 ml/min.

Tabla 3: Velocidad de perfusión de Empliciti 10 mg/kg pc

Ciclo 1, Dosis 1		Ciclo 1, Dosis 2		Ciclo 1, Dosis 3 y 4 y todos los Ciclos posteriores
Intervalo de tiempo	Velocidad	Intervalo de tiempo	Velocidad	Velocidad
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*	-	-	

* Continúe a esta velocidad hasta completar la perfusión

Velocidad de perfusión de Empliciti 20 mg/kg pc

La administración de la solución reconstituida y diluida se debe iniciar a una velocidad de perfusión de 3 ml/min. Si la perfusión se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede ir incrementando de forma gradual tal como se describe en la Tabla 4. La velocidad máxima de perfusión no debe exceder los 5 ml/min.

Los pacientes que hayan alcanzado los 5 ml/min con una dosis de 10 mg/kg pc deben disminuir la velocidad de la primera perfusión a 3 ml/min con la dosis de 20 mg/kg pc.

Tabla 4: Velocidad de perfusión de Empliciti 20 mg/kg pc

Dosis 1		Dosis 2 y posteriores dosis
Intervalo de tiempo	Velocidad	Velocidad
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Continúe a esta velocidad hasta completar la perfusión

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de Empliciti antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antes de iniciar el tratamiento se deben consultar las Fichas Técnicas de lenalidomida, pomalidomida y dexametasona utilizados en combinación con Empliciti.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

RRPs

Se han notificado RRP en pacientes que recibían elotuzumab (ver la sección 4.8).

La medicación previa con dexametasona, antagonista H1, antagonista H2, y paracetamol debe administrarse antes de la perfusión de Empliciti (ver la sección 4.2 Medicación previa). La frecuencia de RRP fue mucho mayor en pacientes que no recibieron medicación previa.

En caso de que los síntomas de la RRP alcancen un Grado ≥ 2 , se debe suspender la perfusión de Empliciti e instaurarse las medidas médicas y de soporte apropiadas. Las constantes vitales se deben monitorizar cada 30 minutos durante 2 horas después de finalizar la perfusión de Empliciti. Una vez que la reacción se ha resuelto (síntomas \leq Grado 1), se puede reiniciar la administración de Empliciti a una velocidad de perfusión de 0,5 ml/min. Si los síntomas no reaparecen, la velocidad de perfusión se puede incrementar gradualmente cada 30 minutos hasta un máximo de 5 ml/min (ver la sección 4.2 Forma de administración).

Las RRP muy graves pueden requerir la interrupción permanente de Empliciti, así como tratamiento de emergencia. Los pacientes con RRP leves o moderadas a la perfusión pueden recibir Empliciti con una velocidad de perfusión reducida bajo una estrecha monitorización (ver la sección 4.2 Forma de administración).

Condiciones para el uso de medicamentos en combinación con Empliciti

Empliciti se utiliza en combinación con otros medicamentos; por tanto, las condiciones de uso aplicables a estos medicamentos pueden aplicar también al tratamiento en combinación. Antes de iniciar el tratamiento deben consultarse las Fichas Técnicas de todos los medicamentos utilizados en combinación con Empliciti.

Infecciones

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple, la incidencia de todas las infecciones, incluida neumonía, fueron mayores en pacientes tratados con Empliciti (ver la sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes y manejar las infecciones con tratamiento estándar.

Segundas neoplasias primarias (SNPs)

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple que comparó el tratamiento de Empliciti combinado con lenalidomida y dexametasona frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona (CA204004), la incidencia de SNPs, y específicamente de tumores sólidos y cáncer de piel no-melanoma, fue más elevada en pacientes tratados con Empliciti (ver la sección 4.8). Se sabe que las SNPs están asociadas con la exposición a lenalidomida lo cual se hace extensivo a pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y

dexametasona. La tasa de neoplasias hematológicas fue la misma entre los dos brazos de tratamiento. Los pacientes deber ser monitorizados en relación al desarrollo de SNPs.

Excipientes

Este medicamento contiene 3,92 mg de sodio por cada vial de 300 mg o 5,23 mg de sodio por cada vial de 400 mg de vial, equivalente a 0,2% o 0,3% respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética. No se espera que Empliciti, como anticuerpo monoclonal humanizado, sea metabolizado por las enzimas del citocromo P450 (CYP) ni otras enzimas metabolizadoras, no se prevé que la inhibición o inducción de estas enzimas mediante la administración conjunta de otros medicamentos afecte a la farmacocinética de Empliciti.

Empliciti puede ser detectado por electroforesis de proteínas séricas (SPEP por sus siglas en inglés) y ensayos de inmunofijación sérica en pacientes con mieloma, y podría interferir con la clasificación correcta de la respuesta. La presencia de elotuzumab en el suero de los pacientes puede provocar un pico pequeño en la región gamma temprana del SPEP que corresponda a una IgGκ en los ensayos de inmunofijación sérica. Esta interferencia puede impactar la determinación de una respuesta completa y posiblemente las recaídas a partir de respuesta completa en pacientes con proteínas de mieloma tipo IgG kappa.

En caso de detección de picos adicionales en ensayos de inmunofijación sérica, se debe descartar la posibilidad de una gammapatía biclonal.

Antes de iniciar el tratamiento se deben consultar las Fichas Técnicas de lenalidomida, pomalidomida y dexametasona utilizados en combinación con Empliciti.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Empliciti no debe ser utilizado por mujeres en edad fértil, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con elotuzumab. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 120 días siguientes.

Los pacientes masculinos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 180 días siguientes al mismo, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no está utilizando un método anticonceptivo.

Embarazo

No hay experiencia en humanos con la administración de elotuzumab durante el embarazo.

Elotuzumab se administrará en combinación con lenalidomida, que está contraindicada durante el embarazo. No hay datos disponibles en animales respecto al efecto sobre la capacidad reproductora debido a la falta de un modelo animal adecuado. Empliciti no debe ser utilizado durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con elotuzumab.

Antes de iniciar el tratamiento se deben consultar las Fichas Técnicas de todos los medicamentos utilizados en combinación con Empliciti. Cuando Empliciti se utiliza con lenalidomida o pomalidomida hay un riesgo de daño fetal, incluyendo graves defectos de nacimiento en humanos potencialmente mortales asociados con estos fármacos, y es necesario seguir los requerimientos para evitar el embarazo, incluyendo pruebas y métodos anticonceptivos. La lenalidomida y la pomalidomida están presentes en la sangre y esperma de los pacientes que reciben este medicamento. Consultar la Ficha Técnica en lo relativo a los requerimientos sobre métodos anticonceptivos, debido a la presencia y transmisión en el esperma, y para detalles adicionales. Los pacientes que reciben Empliciti en combinación con lenalidomida o pomalidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de lenalidomida o pomalidomida, respectivamente.

Lactancia

No se espera que elotuzumab se excrete en la leche materna. Elotuzumab se administrará en combinación con lenalidomida o pomalidomida, por lo que la lactancia se debe interrumpir debido al uso de lenalidomida o pomalidomida.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de elotuzumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de elotuzumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas notificadas, no se espera que Empliciti afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que experimenten RRP que no deben conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de elotuzumab han sido evaluados en un total de 682 pacientes con mieloma múltiple tratados con elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona (451 pacientes), con bortezomib y dexametasona (103 pacientes) o pomalidomida y dexametasona (128 pacientes) a partir de datos recogidos de 8 ensayos clínicos. La mayoría de reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

La reacción adversa más grave que se puede producir durante el tratamiento con elotuzumab es la neumonía.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurren en > 10% de los pacientes) con el tratamiento con elotuzumab fueron RRP, diarrea, herpes zoster, nasofaringitis, tos, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, linfopenia y pérdida de peso.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas notificadas en 682 pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con elotuzumab en 8 ensayos clínicos.

Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Empliciti

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia global	Frecuencia Grado 3/4
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Neumonía ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Herpes zoster ^b	Frecuentes	Poco frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes	Frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Linfopenia ^c	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacción anafiláctica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastornos del humor	Frecuentes	No conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Hipoestesia	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>	Trombosis venosa profunda	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos ^d	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor orofaríngeo	Frecuentes	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Sudores nocturnos	Frecuentes	No conocida
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico	Frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes	Frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>	Pérdida de peso	Muy frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacción relacionada con la perfusión	Frecuentes	Poco frecuentes

^a El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía, neumonía atípica, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía gripal, y neumonía por neumococo.

^b El término herpes zoster es una agrupación de los siguientes términos: herpes zoster, herpes oral, e infección por virus herpes.

^c El término linfopenia incluye los siguientes términos: linfopenia y recuento disminuido de linfocitos.

^d El término tos incluye los siguientes términos: tos, tos productiva, y tos por síndrome de vía aérea superior.

En la tabla 6 se muestran las frecuencias ajustadas a la exposición para las reacciones adversas (todos los Grados y Grado 3/4) en el Estudio CA204004, un ensayo clínico en pacientes con mieloma múltiple que comparó el tratamiento de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) frente a lenalidomida y dexametasona (N = 317).

Tabla 6: CA204004 Frecuencias ajustadas a la exposición de reacciones adversas en pacientes tratados con Empliciti + Lenalidomida y Dexametasona [incluye notificaciones múltiples en todos los pacientes tratados]

Reacción adversa	Empliciti + Lenalidomida y Dexametasona N = 318				Lenalidomida y Dexametasona N = 317		
	Todos los grados		Grados 3/4		Todos los grados		
	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)	Número de acontecimientos
Diarrea	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13
Fiebre	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10
Fatiga	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26
Tos ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-
Nasofaringitis	151	29,5	-	-	116	27,7	-
Infección del tracto respiratorio superior	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4
Linfopenia ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31
Cefalea	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1
Neumonía ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34
Leucopenia	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21
Herpes zoster ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3
Dolor orofaríngeo	45	8,8	-	-	17	4,1	-
Pérdida de peso	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-
Sudores nocturnos	31	6,1	-	-	12	2,9	-
Dolor torácico	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1
Trombosis venosa profunda	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7
Hipoestesia	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-
Trastornos del humor	23	4,5	-	-	8	1,9	-
Hipersensibilidad	10	2,0	-	-	4	1,0	1

^a El término tos incluye los siguientes términos: tos, tos productiva, y tos por síndrome de vía aérea superior.

^b El término linfopenia incluye los siguientes términos: linfopenia y recuento disminuido de linfocitos.

^c El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía, neumonía atípica, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía gripal, y neumonía por neumococo.

^d El término herpes zoster es una agrupación de los siguientes términos: herpes zoster, herpes oral, e infección por virus herpes.

En la tabla 7 se muestran las frecuencias ajustadas a la exposición para las reacciones adversas (todos los Grados y Grado 3/4) en el Estudio CA204125, un ensayo clínico en pacientes con mieloma múltiple que comparó el tratamiento de Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (N = 60) frente a pomalidomida y dexametasona (N = 55).

Tabla 7: CA204125 Frecuencias ajustadas a la exposición de reacciones adversas en pacientes tratados con Empliciti frente a pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona [incluye notificaciones múltiples en todos los pacientes tratados]

Reacción adversa	Empliciti + Pomalidomida y Dexametasona N = 60				Pomalidomida y Dexametasona N = 55			
	Todos los grados		Grado 3/4		Todos los grados		Grado 3/4	
	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)	Número de acontecimientos	Tasa (tasa de incidencia/100 pacientes año)
Tos ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaringitis	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infección del tracto respiratorio superior	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leucopenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Linfopenia ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Neumonía ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reacción relacionada con la perfusión	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Dolor torácico	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Sudores nocturnos	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hipoestesia	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Trastornos del humor	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a El término tos incluye los siguientes términos: tos, tos productiva, y tos por síndrome de vía aérea superior.

^b El término linfopenia incluye los siguientes términos: linfopenia y recuento disminuido de linfocitos.

^c El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía, neumonía atípica, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía gripal, y neumonía por neumococo.

^d El término herpes zoster es una agrupación de los siguientes términos: herpes zoster, herpes oral, infección por virus herpes y herpes zoster oftálmico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

RRPs

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple, se notificaron RRP's en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) que recibieron medicación previa y el 3% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (N = 60) que recibieron medicación previa (ver la sección 4.4). La frecuencia de RRP's leves a moderadas fue > 50% en pacientes que no recibieron medicación previa. Todas las notificaciones de RRP's fueron ≤ Grado 3. Las RRP's de Grado 3 se produjeron en el 1% de los pacientes. En el estudio CA204004, los síntomas más frecuentes de una RRP incluyeron fiebre, escalofríos, e hipertensión. El cinco por ciento (5%) de los pacientes requirieron interrumpir la administración de Empliciti durante una mediana de 25 minutos debido a RRP's, y el 1% de los pacientes discontinuaron debido a RRP's. De los pacientes que experimentaron

una RRP, el 70% (23/33) tuvieron la reacción durante la primera dosis. En el estudio CA204125, todas las RRP notificadas ocurrieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron \leq Grado 2.

Infecciones

La incidencia de infecciones, incluyendo neumonía, fue mayor con el tratamiento con Empliciti que con el control (ver la sección 4.4). En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (CA204004), se notificaron infecciones en el 81,4% de los pacientes del brazo de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) y el 74,4% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (N = 317). Se notificaron infecciones de Grado 3-4 en el 28% y 24,3% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona y tratados con lenalidomida y dexametasona, respectivamente. Las infecciones mortales fueron poco frecuentes y se notificaron en el 2,5% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona y en el 2,2% de los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona. La incidencia de neumonía fue mayor en el brazo de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona en comparación con el brazo de lenalidomida y dexametasona, notificándose el 15,1% frente al 11,7% con un desenlace mortal en el 0,6% frente al 0% de los casos, respectivamente.

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (CA204125), se notificaron infecciones en el 65% de los pacientes del brazo de Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (N = 60) y el 65,5% en el brazo de pomalidomida y dexametasona (N = 55). Se notificaron infecciones de Grado 3-4 en el 13,3% y 21,8% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona y tratados con pomalidomida y dexametasona, respectivamente. Se notificaron infecciones mortales (p.ej., infecciones de Grado 5) en el 5% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona y en el 3,6% de los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona.

SNPs

La incidencia de SNPs fue mayor en el tratamiento con Empliciti que con el control (ver la sección 4.4). En el ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (CA204004), se notificaron SNPs invasivas en el 6,9% de los pacientes del brazo de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) y el 4,1% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (N = 317). Se sabe que las SNPs están asociadas con la exposición a lenalidomida lo cual se hace extensivo a pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona. La tasa de neoplasias hematológicas fue la misma entre los dos brazos de tratamiento (1,6%). Se notificaron tumores sólidos en el 2,5% y 1,9% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona, y con lenalidomida y dexametasona, respectivamente. Se notificó cáncer de piel no-melanoma en el 3,1% y 1,6% de los pacientes tratados con Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona, y con lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

En el estudio CA204125 no se notificaron acontecimientos de SNP en pacientes tratados en el brazo de estudio de Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (N = 60) y 1 (1,8%) en el brazo de pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona (N = 55).

Trombosis venosa profunda

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (CA204004), se notificaron trombosis venosas profundas en el 7,2% de los pacientes del brazo de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (N = 318) y el 3,8% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (N = 317). Entre los pacientes tratados con aspirina, se notificaron trombosis venosas profundas en el 4,1% de los pacientes del brazo de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (E-Ld) y el 1,4% en el brazo de lenalidomida y dexametasona (Ld). Las tasas de trombosis venosas profundas observadas en los brazos de tratamiento fueron similares en pacientes a los que se administró profilaxis con heparina de bajo peso molecular (2,2% en ambos brazos de tratamiento), mientras que las tasas en pacientes a los que se administraron antagonistas de la vitamina K fueron del 0% en pacientes del brazo E-Ld y del 6,7% en el brazo Ld.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad a Empliciti.

De los 390 pacientes de cuatro ensayos clínicos que fueron tratados con Empliciti y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-producto, 72 pacientes (18,5%) dieron valores positivos para anticuerpos anti-medamento emergentes al tratamiento mediante el ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 19 de 299 pacientes en el estudio CA204004. En la mayoría de los pacientes, la inmunogenicidad se produjo pronto en el tratamiento y fue transitoria, resolviéndose entre 2 y 4 meses. No hubo una evidencia causal clara de perfiles alterados en los datos de farmacocinética, eficacia o toxicidad, por el desarrollo de anticuerpos anti-medamento, basándose en los análisis de población farmacocinéticos y de exposición-respuesta.

De los 53 pacientes del estudio CA204125 que fueron tratados con Empliciti y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-producto, 19 pacientes (36%) dieron valores positivos, de los cuales 1 paciente dio valor positivo persistente, para anticuerpos anti-medamento emergentes al tratamiento mediante el ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). En estos 19 pacientes, los anticuerpos anti-producto aparecieron en los 2 primeros meses del inicio del tratamiento con Empliciti. En 18 (95%) de estos 19 pacientes, los anticuerpos anti-producto se resolvieron de 2 a 3 meses. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 2 de los 53 pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En un paciente se notificó una sobredosis con 23,3 mg/kg pc de elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona. El paciente no presentó síntomas, no requirió ningún tratamiento para la sobredosis, y fue capaz de continuar el tratamiento con elotuzumab.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si muestran signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar el tratamiento sintomático oportuno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC23.

Mecanismo de acción

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 inmunoestimulador humanizado que se dirige específicamente al miembro 7 de la Familia de Moléculas de Señalización de la Activación de Linfocitos (SLAMF7). El SLAMF7 se expresa ampliamente en las células de mieloma múltiple, independientemente de las alteraciones citogenéticas. El SLAMF7 también se expresa en las células asesinas naturales (NK), en las células plasmáticas normales, y otras células del sistema inmune como algunos tipos de células T, monocitos, células B, macrófagos y pDCs (células dendríticas plasmacitoides), pero no se detecta en los tejidos sólidos o células madre hematopoyéticas.

Elotuzumab activa directamente las células asesinas naturales tanto a través de la vía SLAMF7 como de los receptores Fc aumentando la actividad anti-mieloma *in vitro*. Elotuzumab también se dirige al SLAMF7 de las células de mieloma y a través de interacciones con receptores Fc en células inmune específicas, promueve la muerte de las células de mieloma a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y de la fagocitosis celular mediada por macrófagos dependientes de anticuerpos (ADCP) mediada por células NK. En modelos no clínicos, elotuzumab ha demostrado actividad sinérgica cuando se combina con lenalidomida, pomalidomida o bortezomib.

Eficacia y seguridad clínica

Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (CA204004)

CA204004 es un estudio abierto, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona (E-Ld) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido de uno a tres tratamientos previos. Todos los pacientes tenían progresión documentada tras el tratamiento más reciente. Se excluyeron los pacientes refractarios a lenalidomida, y un 6% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con lenalidomida. Los pacientes tenían que haberse recuperado durante un mínimo de 12 semanas tras un trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) autólogo, y 16 semanas tras un TPH alogénico. Los pacientes con amiloidosis cardiaca o leucemia de células plasmáticas fueron excluidos de este estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona, bien lenalidomida y dexametasona (Ld). El tratamiento se administró en ciclos de 4 semanas hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Se administraron 10 mg/kg pc de elotuzumab por vía intravenosa cada semana durante los 2 primeros ciclos, y cada 2 semanas a continuación. Antes de la perfusión de Empliciti, se administró dexametasona en dosis divididas: una dosis oral de 28 mg y una dosis intravenosa de 8 mg. En el grupo control y en las semanas sin Empliciti, se administró dexametasona en una dosis semanal única de 40 mg por vía oral. La lenalidomida se administró en dosis orales de 25 mg una vez al día durante las 3 primeras semanas de cada ciclo. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó cada 4 semanas.

Se aleatorizaron un total de 646 pacientes para recibir tratamiento: 321 al brazo de Empliciti en combinación con lenalidomida y dexametasona, y 325 al brazo de lenalidomida y dexametasona.

Las características basales y demográficas estaban bien equilibradas entre ambos brazos de tratamiento. La edad mediana fue de 66 años (rango de 37 a 91); el 57% de los pacientes eran mayores de 65 años; el 60% de los pacientes eran hombres; entre la población de estudio el 84% eran caucásicos, el 10% asiáticos y el 4% negros. El estadio del Sistema Internacional de Estadificación (ISS) era I en el 43% de los pacientes, II en el 32% de los pacientes, y III en el 21% de los pacientes. Las categorías citogenéticas de alto riesgo del 17p y t(4;14) estaban presentes en el 32% y 9% de los pacientes, respectivamente. La mediana de terapias previas era 2. Treinta y cinco (35%) de los pacientes eran refractarios (progresión durante o dentro de los 60 días del último tratamiento) y el 65% eran recidivas (progresión después de los 60 días del último tratamiento). Los tratamientos previos incluyeron: trasplante de progenitores hemopoyéticos (55%), bortezomib (70%), melfalán (65%), talidomida (48%), y lenalidomida (6%).

Las variables primarias de este estudio, supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por el "hazard ratio", y tasa de respuesta global (TRG) se determinaron basándose en las evaluaciones realizadas por un Comité de Revisión Independiente ciego (IRC). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 8 y Figura 1. La mediana de ciclos de tratamiento fue 19 para el brazo de Empliciti y 14 para el brazo comparador.

La Supervivencia Global (SG) fue una variable secundaria con el análisis final de SG previamente programado tras producirse al menos 427 muertes.

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
SLP (ITT)		
Hazard Ratio [97,61% IC]	0,68 [0,55; 0,85]	
Test orden logarítmico estratificado valor de p ^a	0,0001	
Tasa SLP 1 año (%) [95% IC]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
Tasa SLP 2 años (%) [95% IC]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
Tasa SLP 3 años ^b (%) [95% IC]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
SLP mediana en meses [95% IC]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Respuesta		
Respuesta global (TRG) ^c n (%) [95% IC]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
valor-p ^d	0,0002	
Respuesta Completa (RC + RCe) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Respuesta Parcial (TR/RP) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Respuesta Combinada (RC+RCe+RPMB) n(%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Supervivencia Global^g		
Hazard Ratio [95,4% IC]	0,82 [0,68; 1,00]	
Test orden logarítmico estratificado valor de p	0,0408 ^h	
SG mediana en meses [95% IC]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]

^a valor de p basado en el test orden logarítmico estratificado mediante B2-microglobulina (<3,5 mg/l frente a ≥ 3,5 mg/l), número de líneas de tratamiento previo (1 frente a 2 ó 3), y tratamiento inmunomodulador previo (sin tratamiento frente a tratamiento previo solo con talidomida, frente a otros tratamientos).

^b Se realizó un análisis pre-especificado para la tasa de SLP a 3 años basándose en tiempo de seguimiento mínimo de 33 meses.

^c Criterios del Grupo Europeo de Trasplantes de Sangre y Médula (EBMT).

^d valor p basado en el test chi-cuadrado de Cochran Mantel Haenszel estratificado mediante B2-microglobulina (<3,5 mg/l frente a ≥ 3,5 mg/l), número de líneas de tratamiento previo (1 frente a 2 ó 3), y tratamiento inmunomodulador previo (sin tratamiento frente a tratamiento previo solo con talidomida, frente a otros tratamientos).

^e Respuesta Completa (RC) + Respuesta Completa estricta (RCe).

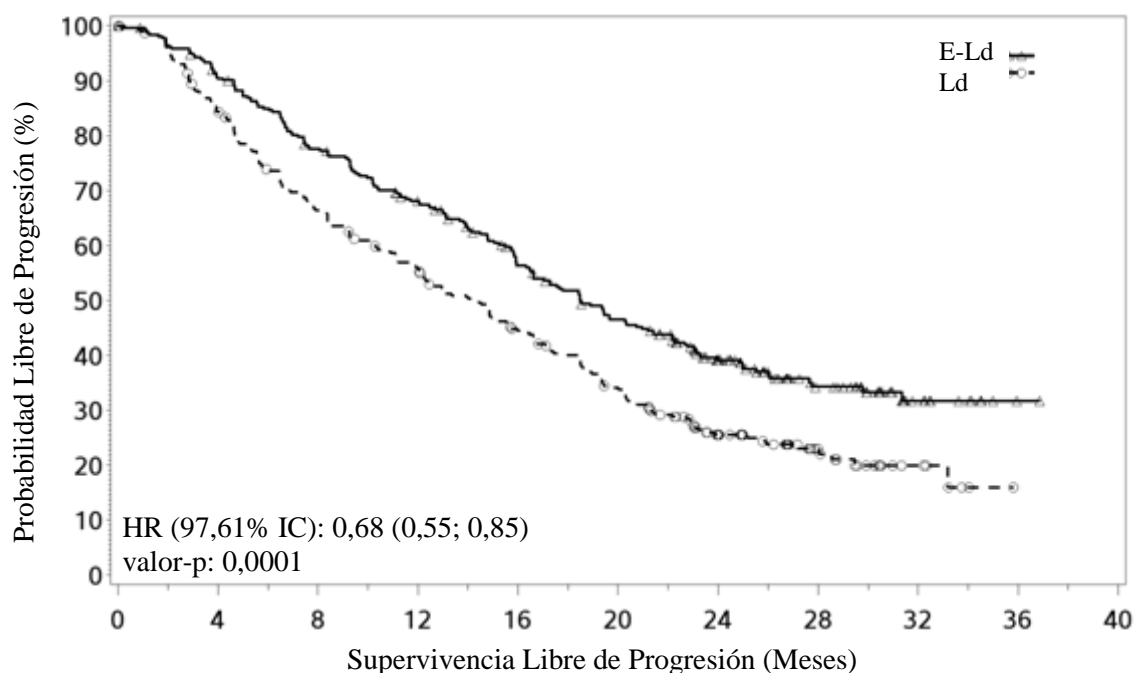
^f Las tasas de respuesta completa en el grupo de Emlipicit pueden estar infraestimadas debido a la interferencia del anticuerpo monoclonal elotuzumab con el ensayo de inmunofijación y ensayo de electroforesis de proteínas séricas.

^g Se realizó un análisis final pre-especificado para la SG basándose en al menos 427 muertes con tiempo de seguimiento mínimo de 70,6 meses.

^h El análisis final de SG alcanzó el límite especificado en el protocolo para la significación estadística (p ≤ 0,046).

IC: Intervalo de confianza

Figura 1: CA204004 Supervivencia libre de progresión



Número de sujetos en riesgo

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

Las mejoras observadas en la SLP fueron consistentes entre los subgrupos, independientemente de la edad (< 65 frente a ≥ 65), estado de riesgo, presencia o ausencia de categorías citogenéticas del17p o t(4;14), estadio ISS, número de tratamientos previos, exposición previa a inmunomoduladores, exposición previa a bortezomib, estado recurrente o refractario, o función renal tal como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: CA204004 Resultados de eficacia de los subgrupos

Descripción del subgrupo	E-Ld	Ld	HR [95% IC]
	N = 321	N = 325	
	Mediana de la SLP en meses [95% IC]	Mediana de la SLP en meses [95% IC]	
Edad			
< 65 años	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 años	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Factores de riesgo			
Alto riesgo	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Riesgo estándar	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Categoría citogenética			
Presencia de del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Ausencia de del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Presencia de t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Ausencia de t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Estadio ISS			
I	22,2 [17,8; 31,3]	16,4 [14,5; 18,6]	0,61 [0,45; 0,83]
II	15,9 [9,5; 23,1]	12,9 [11,1; 18,5]	0,83 [0,60; 1,16]
III	14,0 [9,3; 17,3]	7,4 [5,6; 11,7]	0,70 [0,48; 1,04]

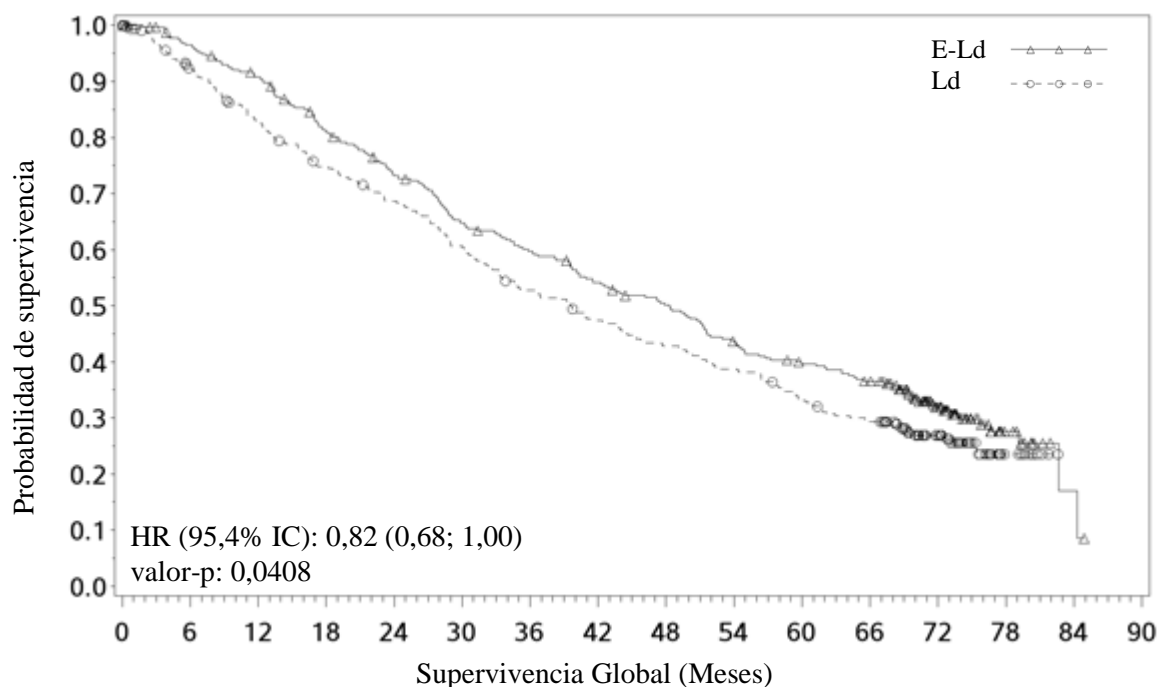
Tabla 9: CA204004 Resultados de eficacia de los subgrupos

Descripción del subgrupo	E-Ld	Ld	HR [95% IC]
	N = 321	N = 325	
	Mediana de la SLP en meses [95% IC]	Mediana de la SLP en meses [95% IC]	
Terapias previas			
Líneas de Terapias previas = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Líneas de Terapias previas = 2 o 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Exposición previa a talidomida	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Sin exposición previa a inmunomoduladores	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Exposición previa a bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Sin exposición previa a bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Respuesta a la terapia			
Recurrentes	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refractarios	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Función renal			
Valor basal de CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Valor basal de CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Las tasas a 1-, 2-, 3-, 4- y 5- años de supervivencia global de Emlenit en combinación con lenalidomida y dexametasona fueron del 91%, 73%, 60%, 50% y 40% respectivamente, comparadas con 83%, 69%, 53%, 43% y 33% respectivamente, observadas con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona (Ver Figura 2).

El análisis final previamente programado de la SG se llevó a cabo después de 212 muertes en el brazo de E-Ld y 225 muertes en la brazo de Ld. El período mínimo de seguimiento fue de 70,6 meses. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes en el brazo de E-Ld en comparación con los pacientes del brazo de Ld. La mediana de la SG en el brazo de E-Ld fue de 48,30 meses en comparación con los 39,62 meses en el brazo de Ld. Los pacientes del brazo de E-Ld tuvieron una reducción del riesgo de muerte del 18% en comparación con aquellos del brazo de Ld (HR = 0,82; 95,4% ;IC: 0,68, 1,00; valor-p = 0,0408). Ver Tabla 8 y Figura 2.

Figura 2: CA204004 Supervivencia global



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

Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (CA204125)

CA204125 es un estudio abierto, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (E-Pd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario y que habían recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma (IP) que han tenido progresión de la enfermedad en o dentro de los 60 días de su último tratamiento. Los pacientes fueron refractarios si habían progresado en o dentro de los 60 días de tratamiento con lenalidomida y un IP y en o dentro de los 60 días de su último tratamiento, o en recaída y refractarios si habían logrado al menos una respuesta parcial al tratamiento previo con lenalidomida y un IP, pero progresaron dentro de los 6 meses y desarrollaron una enfermedad progresiva en o dentro de los 60 días posteriores a la finalización de su último tratamiento. Los pacientes con Grado 2 o mayor de neuropatía periférica fueron excluidos de los ensayos clínicos con E-Pd.

Se aleatorizaron un total de 117 pacientes en un radio 1:1 para recibir tratamiento: 60 al brazo de Empliciti en combinación con pomalidomida y dexametasona (E-Pd), y 57 al brazo de pomalidomida y dexametasona (Pd). El tratamiento se administró en ciclos de 4 semanas (ciclos de 28 días) hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Se administraron 10 mg/kg pc de elotuzumab por vía intravenosa cada semana durante los 2 primeros ciclos, y 20 mg/kg pc cada 4 semanas a continuación.

Se administró dexametasona en el día 1,8,15 y 22 de cada ciclo. En las semanas de la perfusión con Empliciti, dexametasona se administró antes de Empliciti como una dosis dividida: a sujetos de ≤75 años una dosis oral de 28 mg y una dosis intravenosa de 8 mg, y en sujetos de >75 años una dosis oral de 8 mg y una dosis intravenosa de 8 mg. En las semanas en las que no había perfusión de Empliciti y en el grupo control, se administró dexametasona en sujetos de ≤ 75 años una dosis oral de 40 mg y en sujetos de >75 años una dosis oral de 20 mg de dexametasona. La evaluación de la respuesta tumoral se realizó cada 4 semanas.

Las características basales y demográficas estaban bien equilibradas entre ambos brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (rango de 37 a 81); el 62% de los pacientes eran mayores de 65 años; el 57% de los pacientes eran hombres; entre la población de estudio el 77% eran

caucásicos, el 21% asiáticos y el 1% negros. El estadio del Sistema Internacional de Estadificación (ISS) era I en el 50% de los pacientes, II en el 38% de los pacientes, y III en el 12% de los pacientes. Las anomalías cromosómicas determinadas por el FISH de del(17p), t(4:14) y t(14:16) se presentaron en el 5%, 11% y 7% de los pacientes, respectivamente. Once (9,4%) pacientes tuvieron un mieloma de alto riesgo. La mediana numérica de terapias previas era 3. El 87% de los pacientes fueron refractarios a lenalidomida, el 80% refractarios a un inhibidor del proteosoma y el 70% fueron refractarios a ambos lenalidomida y al inhibidor del proteosoma. Los tratamientos previos incluyeron: trasplante de progenitores hemopoyéticos (55%), bortezomib (100%), lenalidomida (99%), ciclofosfamida (66%), melfalan (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%) y daratumumab (3%).

La mediana de ciclos de tratamiento fue 9 para el brazo de E-Pd y 5 para el brazo Pd.

La variable primaria fue SLP evaluada por el investigador según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma Múltiple (IMWG). La mediana de SLP por ITT fue 10,25 meses (95% IC: 5,59, no estimable (NE)) en el brazo de E-Pd y 4,67 meses (95% IC: 2,83, 7,16) en el brazo de Pd. SLP y TRG fueron también evaluada por el IRC.

Los resultados de SLP según el investigador y el IRC están resumidos en la Tabla 10 (seguimiento mínimo de 9,1 meses). En la Figura 3 se representa la curva de Kaplan-Meier para SLP según el investigador.

Tabla 10: CA204125 Resultados de eficacia

	Evaluación del Investigador		Evaluación del IRC ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
SLP (ITT)				
Hazard Ratio [95% IC]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Test orden logarítmico estratificado valor de p ^a	0,0078		0,0043	
Mediana SLP en meses [95% IC]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83, 7,62]
Respuesta				
Respuesta global (TRG) ^b n (%) [95% IC]	32 (53,3) [40,0, 66,3]	15 (26,3) [15,5, 39,7]	35 (58,3) [44,9, 70,9]	14 (24,6) [14,1, 37,8]
p-value ^c	0,0029		0,0002	
Respuesta Completa (RC + RCe) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Respuesta Parcial (TR/RP) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Respuesta Combinada (RC+RCe+RPMB) n(%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a Valor p basado en Test orden logarítmico estratificado por el estadio de la enfermedad en la entrada del estudio (Sistema Internacional de Estadificación I, II vs III) y el número de líneas terapéuticas previas (2-3 vs > 4) en la aleatorización.

^b criterios modificados del Grupo de trabajo Internacional de Mieloma (IMWG).

^c valor p basado en Test de Cochran-Mantel-Haenszel chi-square estratificado por en estadio de la enfermedad en la entrada del estudio (Sistema Internacional de Estadificación I, II vs III) y el número de líneas terapéuticas previas (2-3 vs > 4) en la aleatorización.

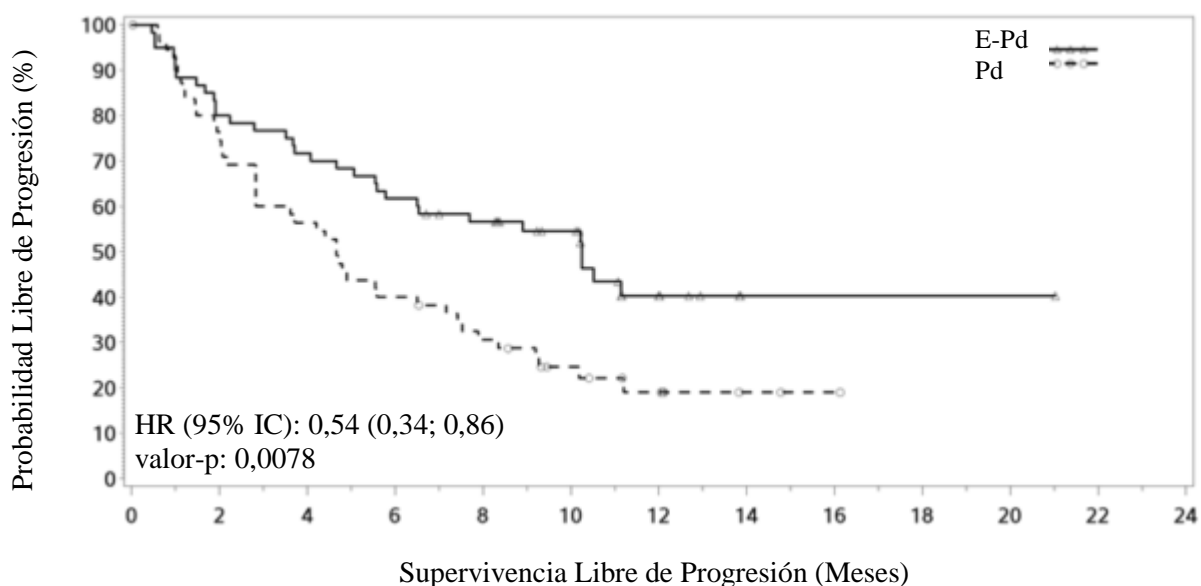
^d Respuesta Completa (RC) + Respuesta Completa estricta (RCe).

^e Las tasas de respuesta completa en el grupo de Emplíciti pueden estar infraestimadas debido a la interferencia del anticuerpo monoclonal elotuzumab con el ensayo de inmunofijación y ensayo de electroforesis de proteínas séricas.

^f La evaluación del IRC fue llevada a cabo de forma post-hoc.

NE: no estimable

Figura 3: CA204125 Supervivencia libre de progresión según el investigador



Número de sujetos en riesgo

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

La SLP en la población con intención de tratar evaluada según el investigador fue evaluada en varios subgrupos incluyendo edad (< 65 frente a > 65), raza, estadio ISS, terapias previas, trasplante, categoría de riesgo, estatus de la ECOG, aclaramiento de creatinina y anomalías citogenéticas. Independientemente del subgrupo evaluado, la SLP fue generalmente consistente con la observada en la población con intención de tratar para los grupos de tratamiento. Sin embargo, los resultados deben tomarse con precaución ya que el número limitado de pacientes incluidos en los diferentes subgrupos dificultó la evaluación de la consistencia del efecto dentro de los diferentes subgrupos.

La supervivencia Global (SG) fue una variable secundaria clave del estudio. Los datos de SG del análisis exploratorio no fueron maduros en el momento del punto de corte (29 de noviembre de 2018) con un seguimiento mínimo de 18,3 meses. Un total de 40 (67%) pacientes continuaban vivos en el brazo de E-Pd y 29(51%) en el brazo de Pd. No se alcanzó la mediana de SG en el grupo de tratamiento de E-Pd. El hazard ratio y el IC del 95% fue de 0,54 (0,30, 0,96).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del mieloma múltiple (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética (FC) de elotuzumab en pacientes con mieloma múltiple. Elotuzumab exhibe una farmacocinética no lineal con una disminución en el aclaramiento de creatinina al aumentar la dosis de 0,5 a 20 mg/kg pc.

Absorción

Elotuzumab se administra por vía intravenosa y por tanto se encuentra biodisponible de forma inmediata y completa.

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución de elotuzumab a la pauta de dosis recomendada en combinación con lenalidomida/dexametasona o pomalidomida/dexametasona en estado estacionario es de 5,7 l (coeficiente de variación (CV) 23%) y 5,6 l (CV 21%) respectivamente.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía metabólica de elotuzumab. Se espera que como anticuerpo monoclonal IgG, elotuzumab se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de las vías catabólicas.

Eliminación

La media geométrica del aclaramiento total de elotuzumab a dosis de 10 mg/kg pc (en combinación con lenalidomida y dexametasona) en estado estacionario es de 0,194 l/día (CV: 62,9%). Después de la discontinuación de elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona o en combinación con pomalidomida y dexametasona, las concentraciones disminuirán a aproximadamente un 3% (aproximadamente 97% del lavado según la estimación de 5 semividas) de la concentración sérica máxima en estado estacionario prevista en la población a los 3 meses.

Poblaciones especiales

Basándose en un análisis PK poblacional que utilizó datos de 440 pacientes, el aclaramiento de elotuzumab aumentó con el pc, lo que avala una dosis basada en el peso. El análisis PK poblacional sugirió que los factores descritos a continuación no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de elotuzumab: edad, sexo, raza, lactato deshidrogenasa basal (LDH), albúmina, insuficiencia renal, e insuficiencia hepática leve, y administración conjunta con lenalidomida/dexametasona o pomalidomida/dexametasona. El aclaramiento de elotuzumab mediado por el objetivo, aumentó con las concentraciones séricas de proteína M en sangre.

Insuficiencia renal

Un estudio abierto (CA204007) evaluó la farmacocinética de elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple y grados variables de insuficiencia renal (clasificada utilizando los valores de CrCl). El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de elotuzumab se evaluó en pacientes con función renal normal (CrCl > 90 ml/min; N = 8), insuficiencia renal grave sin requerimiento de diálisis (CrCl <30 ml/min; N = 9), o enfermedad renal en estado terminal que requiere diálisis (CrCl < 30 ml/min; N = 9). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de elotuzumab entre pacientes con insuficiencia renal grave (con o sin diálisis) y pacientes con función renal normal (ver la sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Empliciti es un anticuerpo monoclonal IgG1, aclarado principalmente por catabolismo. Por tanto, es improbable que la insuficiencia hepática funcional altere su aclaramiento. Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de Empliciti mediante los análisis PK poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática leve (BT ≤ al LSN y GOT > LSN, o BT < 1 a 1,5 x LSN y cualquier valor de GOT; N = 33). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de Empliciti entre pacientes con insuficiencia hepática leve y con función hepática normal. Elotuzumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT > 1,5 a 3 x LSN y cualquier valor de GOT) o grave (BT > 3x LSN y cualquier valor de GOT) (ver la sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Elotuzumab solo reconoce la proteína SLAMF7 humana. Como elotuzumab no reconoce formas no humanas de la proteína SLAMF7, los datos de seguridad *in vivo* de estudios animales son irrelevantes. En línea con esto, no hay datos de carcinogenicidad disponibles para elotuzumab en animales, ni se realizaron estudios de fertilidad o embrio-fetales. La información de seguridad no clínica consiste en limitados estudios *in vitro* de células/tejidos humanos donde no se identificaron hallazgos de seguridad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años.

Después de la reconstitución y dilución

La solución reconstituida se debe transferir inmediatamente del vial a la bolsa de perfusión.

Se ha demostrado que la solución reconstituida y diluida es química y físicamente estable para poder ser utilizada en las 24 horas siguientes a la reconstitución si se almacena a 2°C-8°C y protegida de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben sobrepasar un total de 24 horas a 2°C-8°C y protegida de la luz. No congelar la solución reconstituida o diluida. La solución para perfusión se debe almacenar durante un máximo de 8 horas del total de 24 horas a 20°C–25°C y luz ambiental. Este periodo de 8 horas debe estar incluido dentro del periodo de administración del medicamento.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución o dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 20 ml, cerrado con un tapón de butilo color gris y sellado con una cápsula de aluminio con cierre flip-off de polipropileno, que contiene 300 mg o 400 mg de elotuzumab. El color del cierre flip-off es marfil para la presentación de 300 mg y azul para la de 400 mg.
Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cálculo de la dosis

Calcular la dosis (mg) y determinar el número de viales necesarios para una dosis (10 mg/kg o 20 mg/kg) basada en el pc. Puede ser necesario más de un vial de Empliciti para administrar la dosis total para el paciente.

- La dosis total de elotuzumab en mg es igual al pc del paciente en kg multiplicado por la dosis de elotuzumab (10 o 20 mg/kg, ver la sección 4.2).

Reconstitución de los viales

Reconstituír asépticamente cada vial de Empliciti con una jeringa del tamaño adecuado y una aguja de 18 gauge o más pequeña, tal como se muestra en la Tabla 11. Durante la administración del agua para preparaciones inyectables se puede experimentar una pequeña contrapresión, que se considera normal.

Tabla 11: Instrucciones de reconstitución

Concentración	Cantidad de agua para preparaciones inyectables requerida para la reconstitución	Volumen final de Empliciti reconstituido en el vial (incluyendo el volumen desplazado por el polvo compacto)	Concentración después de la reconstitución
vial 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
vial 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Mantener el vial en posición vertical y mover la solución rotando el vial para disolver el polvo liofilizado. Después invertir unas cuantas veces el vial para disolver cualquier polvo que pueda estar presente en la parte superior del vial o en el tapón. Evitar un movimiento brusco, NO AGITAR. El polvo liofilizado se debe disolver en unos 10 minutos.

Después de disolver completamente el sólido restante, dejar reposar la solución reconstituida durante 5 a 10 minutos. La solución reconstituida es incolora o ligeramente amarilla, de clara a muy opalescente. En Empliciti las partículas y decoloración deben ser inspeccionadas visualmente antes de la administración. Desechar la solución si se observan partículas o decoloración.

Preparación de la solución para la perfusión

Se debe diluir la solución reconstituida con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa al 5% para obtener un rango de concentración final de la perfusión entre 1 mg/ml y 6 mg/ml. El volumen de la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa al 5% se debe ajustar para no exceder de 5 ml/kg de pc en cualquier dosis de Empliciti administrada.

Calcular el volumen (ml) del diluyente (ya sea solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o glucosa al 5%) necesario para realizar la solución para perfusión para el paciente.

Extraer de cada vial el volumen necesario para la dosis calculada, hasta un máximo de 16 ml del vial de 400 mg y 12 ml del vial de 300 mg. Cada vial contiene un ligero sobrellenado para asegurar suficiente volumen extraíble.

Transferir los volúmenes extraídos de todos los viales necesarios de acuerdo a la dosis calculada para el paciente en una única bolsa de perfusión fabricada en polivinil cloruro o poliolefina conteniendo el volumen de diluyente calculado. Mezclar ligeramente la perfusión mediante agitación manual. No agitar.

Empliciti es exclusivamente para uso intravenoso. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Administración

La perfusión completa de Empliciti se debe administrar con un set de perfusión y un filtro estéril, no-pirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0,2-1,2 μm) utilizando una bomba de perfusión automática.

La perfusión de Empliciti es compatible con:

- envases de PVC y poliolefina
- equipos de perfusión de PVC

- filtros en línea de polietersulfona y nylon con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

La administración de Empliciti debe ser iniciada a una velocidad de perfusión de 0,5 ml/min para la dosis de 10 mg/kg pc y de 3ml/min para la dosis de 20 mg/kg pc. Si la perfusión se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede ir incrementando de forma gradual tal como se describe en las Tablas 3 y 4 (ver la sección 4.2 Forma de administración). La velocidad máxima de perfusión no debe exceder los 5 ml/min.

La solución para perfusión de Empliciti debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben sobrepasar un total de 24 horas a 2°C – 8°C y protegida de la luz. No congelar la solución reconstituida o diluida. La solución para perfusión se debe almacenar durante un máximo de 8 horas del total de 24 horas a 20°C – 25°C y luz ambiental. Este periodo de 8 horas debe estar incluido dentro del periodo de administración del medicamento.

Eliminación

No almacene ninguna porción de la solución sin utilizar, para una posible reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1088/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 de Mayo de 2016
Fecha de la última renovación: 17 de Diciembre de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

17/12/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.