



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-21778019-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-21778019-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente con sus nuevas indicaciones que se agregan a las ya aprobadas para la Especialidad Medicinal denominada EMPLICITI / ELOTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION, ELOTUZUMAB 300 mg/vial – 400 mg/vial; aprobada por Certificado N° 58.420.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EMPLICITI / ELOTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION, ELOTUZUMAB 300 mg/vial – 400 mg/vial; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2019-62187446-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF2019-62187611-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-62187514-APN-DERM#ANMAT; con sus nuevas indicaciones que se agregan a las aprobadas con anterioridad como se detalla a continuación: EMPLICITI está indicado en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.420 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-21778019-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.22 17:03:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 17:03:53 -03'00'



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

**EMPLICITI®
ELOTUZUMAB
400 mg/vial
Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa**

Sólo para Infusión Intravenosa. Reconstituir y diluir antes de su uso. Vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada. Mantener refrigerado.

**400 mg/vial
Vial de un solo uso con 400 mg de elotuzumab**

Fórmula: Cada vial de un solo uso contiene 400 mg de elotuzumab. Excipientes: ácido cítrico monohidrato, polisorbato 80, citrato de sodio dihidrato y sacarosa. Después de la reconstitución con 17 mL de agua estéril para uso inyectable, la concentración de la solución reconstituida es de 25 mg/mL, y el vial contiene un sobrellenado para permitir el retiro de 16 mL.

Refrigerar a una temperatura entre 2°C a 8°C. Conservar en su envase original para proteger de la luz. No congelar o agitar. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.

Información Adicional: Ver folleto/inserto/prospecto.

Preparación y Administración: El polvo liofilizado debe ser reconstituido y diluido antes de su uso. Ver folleto/inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos. No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.

ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°58.420. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

EMPLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 761035/S-005 May 2017

1

IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

COLOMBIA: Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia.

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

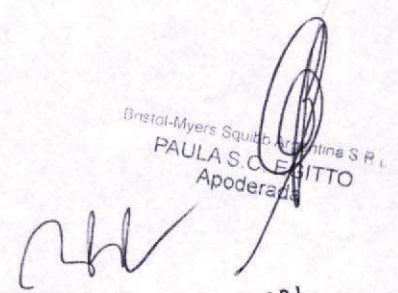
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Lote:

Fabr.:

Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. ESITTO
Apoderada



EMPLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 761035/S-005

2

IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-21778019- BRISTOL-Rotulo - Certificado N58420

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 19:44:44 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 19:44:44 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

EMPLICITI™

ELOTUZUMAB

Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa

400 mg/vial

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES Y USO

- EMLICITI está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido de una a tres terapias previas.
- EMLICITI está indicado en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma [Indicación aprobada bajo condiciones especiales].

1



Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Caivo
Farmacéutica
Director Técnico
M.P. 12152

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. LEGITTO
Apoderada

IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada cuando EMPLICITI se usa en combinación con lenalidomida y dexametasona

La dosis recomendada de EMPLICITI es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa una vez por semana durante los primeros dos ciclos (un ciclo equivale a 28 días) y cada 2 semanas de allí en adelante junto con la dosis recomendada de lenalidomida y bajas dosis de dexametasona, como se describe a continuación.

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

Administrar premedicaciones antes de cada dosis de EMPLICITI [véase *Posología/Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*].

Administrar la dexametasona de la siguiente manera:

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

La dosificación recomendada se presenta en la Tabla 1.

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

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

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

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

** Dexametasona intravenosa 45-90 minutos antes de la infusión de EMPLICITI.

Dosis recomendada cuando EMPLICITI se usa en combinación con pomalidomida y dexametasona

La dosis recomendada de EMPLICITI es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa una vez por semana durante los primeros dos ciclos (un ciclo equivale a 28 días). A partir del ciclo 3 (ciclo de 28 días), administrar EMPLICITI 20 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas. Administrar EMPLICITI junto con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona, como se describe a continuación (Tabla 2). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

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

Administrar premedicaciones antes de cada dosis de EMPLICITI [véase *Posología/Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*].

Administrar la dexametasona de la siguiente manera:

- Los días en que se administra EMPLICITI, para pacientes de 75 años de edad o menos, administrar la dexametasona en una dosis oral de 28 mg entre 3 y 24 horas antes de EMPLICITI, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de EMPLICITI, y para pacientes mayores de 75 años, administrar la dexametasona en una dosis oral de 8 mg entre 3 y 24 horas antes de EMPLICITI, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de EMPLICITI.
- Los días en que no se administra EMPLICITI pero hay una dosis de dexametasona programada (Días 8, 15 y 22 del Ciclo 3 y todos los ciclos subsiguientes), administrar una dosis oral de 40 mg a los pacientes de 75 años o menos, y una dosis oral de 20 mg para los pacientes de 75 años o más.

La dosificación recomendada se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Cronograma posológico recomendado de EMPLICITI en combinación con pomalidomida y dexametasona

Ciclo	Ciclos 1 y 2 de 28 días				Ciclos 3+ de 28 días			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Día del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicación*	✓	✓	✓	✓	✓			
EMPLICITI (mg/kg) por vía intravenosa	10	10	10	10	20			
Pomalidomida (4 mg) por vía oral	Días 1-21				Días 1-21			
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
Dexametasona** (mg) por vía intravenosa	8	8	8	8	8			

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

† Dexametasona oral tomada entre 3 y 24 horas antes de la infusión de EMPLICITI.

** Dexametasona intravenosa 45-90 minutos antes de la infusión de EMPLICITI.

Premedicación

Dexametasona

Cuando EMPLICITI se usa en combinación con lenalidomida o pomalidomida y dexametasona, dividir la dexametasona en una dosis oral y una dosis intravenosa, y administrar como se muestra en la Tabla 1 y la Tabla 2 [*véase Posología/Dosis y Administración*].

Otras medicaciones

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

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

Modificaciones de dosis

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

Si se produce una reacción a la infusión de Grado 2 o mayor durante la administración de EMPLICITI, interrumpir la infusión e implementar las medidas médicas y de respaldo apropiadas. Tras la resolución de la reacción hasta Grado 1 o menor, reiniciar EMPLICITI a razón de 0,5 mL por minuto y aumentar gradualmente a una velocidad de 0,5 mL por minuto cada 30 minutos, según se tolere, hasta la velocidad a la cual se produjo la reacción a la infusión. Reiniciar el aumento gradual si no vuelve a producirse una reacción a la infusión (véase la Tabla 3 y Tabla 4).

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

El retraso y/o modificación de la dosis de dexametasona, pomalidomida y lenalidomida deben llevarse a cabo según se recomiende en la Información sobre Prescripción respectiva.

Administración

Administrar la totalidad de la infusión de EMPLICITI con un equipo de infusión y un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0,2 a 1,2 micrómetros) usando una bomba de infusión automática.

Iniciar la infusión de EMPLICITI a una velocidad de 0,5 mL por minuto para la dosis de 10 mg/kg. La velocidad de infusión se puede incrementar gradualmente según se describe en la Tabla 3 si no se producen reacciones a la infusión. La velocidad de infusión máxima no debe superar los 5 mL por minuto.

Tabla 3: Velocidad de infusión para EMPLICITI 10 mg/kg

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

Iniciar la infusión de EMPLICITI a una velocidad de 3 mL por minuto para la dosis de 20 mg/kg. La velocidad de infusión se puede incrementar gradualmente según se describe en la Tabla 4 si no se producen reacciones a la infusión. La velocidad de infusión máxima no debe superar los 5 mL por minuto.

Los pacientes que hayan aumentado a 5 mL/min con la dosis de 10 mg/kg deben disminuir la velocidad a 3 mL/min en la primera infusión de 20 mg/kg.

Tabla 4: Velocidad de infusión para EMPLICITI 20 mg/kg

Dosis 1		Dosis 2 y todas las dosis subsiguientes
Intervalo de tiempo	Velocidad	Velocidad
0-30 minutos	3 mL/min	5 mL/min
30 minutos o más	4 mL/min	

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

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

Reconstitución y preparación

Cálculo de dosis

- Calcular la dosis (mg) y determinar el número de viales necesarios para la dosis de 10 mg/kg y 20 mg/kg según el peso del paciente.
- Determinar el volumen de agua estéril para uso inyectable necesaria para la reconstitución según se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Instrucciones para la reconstitución de EMPLICITI

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

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

Reconstitución

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

Dilución

- Una vez completada la reconstitución, retirar el volumen necesario para la dosis calculada de cada vial, hasta un máximo de 16 mL del vial de 400 mg.
- Diluir adicionalmente con cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, en una bolsa para infusión hecha de cloruro de polivinilo o poliolefina. La concentración de la infusión final debe estar entre 1 mg/mL y 6 mg/mL.
- El volumen de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, se debe ajustar de modo de no superar los 5 mL/kg de peso del paciente en cualquier dosis dada de EMPLICITI.

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

FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones a la infusión

EMPLICITI puede causar reacciones a la infusión. Se han informado reacciones a la infusión en el 10% de los pacientes tratados con EMPLICITI en el ensayo ELOQUENT-2 y en el 3,3% en el ensayo ELOQUENT-3. En el ensayo ELOQUENT-2, todos los reportes de reacciones a la infusión fueron de Grado 3 o menor. En el ensayo ELOQUENT-2, se produjeron reacciones a la infusión de Grado 3 en el 1% de los pacientes. Los síntomas más comunes de una reacción a la infusión incluyeron fiebre, escalofríos e hipertensión. También se reportó bradicardia e hipotensión durante las infusiones.

En el ensayo ELOQUENT-2, el 5% de los pacientes requirió que se interrumpiera la administración de EMPLICITI durante una mediana de 25 minutos debido a reacciones a la infusión, y el 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones a la infusión. De los pacientes que experimentaron una reacción a la infusión, el 70% (23/33) la sufrió durante la primera dosis.

En el ensayo ELOQUENT-3, el único síntoma de reacción a la infusión fue malestar de pecho (2%), que fue de Grado 1. Todos los pacientes del ensayo ELOQUENT-3 que experimentaron una reacción a la infusión la tuvieron durante el primer ciclo de tratamiento.

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

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

Infecciones

En el ensayo ELOQUENT-2 (N=635), se informaron infecciones en el 81% de los pacientes de la rama de EMPLICITI combinado con lenalidomida y dexametasona (E-Ld), y en el 74% de los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona (Ld). En el ensayo ELOQUENT-3 (N=115), se informaron infecciones en el 65% de los pacientes tanto de la rama de EMPLICITI combinado con pomalidomida y dexametasona (E-Pd) como en la rama de pomalidomida y dexametasona (Pd). En el ensayo ELOQUENT-2, se observaron infecciones de Grado 3 a 4 en el 28% y 24% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, y en el ensayo ELOQUENT-3, en el 13% y 22% de los pacientes tratados con E-Pd y Pd, respectivamente. Se produjo la discontinuación debido a infecciones en el 3,5% de los pacientes tratados con E-Ld y en el 4,1% de los tratados con Ld en el ensayo ELOQUENT-2, y en el 7% de los tratados con E-Pd y el 5% de los tratados con Pd en el ensayo ELOQUENT-3. Se informaron infecciones mortales en el 2,5% y 2,2% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld en el ensayo ELOQUENT-2, y en el 5% y 3,6% de los tratados con E-Pd y Pd en el ensayo ELOQUENT-3.

Se reportaron infecciones oportunistas en el 22% de los pacientes de la rama de E-Ld y el 13% de los pacientes de la rama de Ld en el ensayo ELOQUENT-2, y en el 10% de los pacientes de la rama de E-Pd y el 9% de los pacientes de la rama de Pd en el ensayo ELOQUENT-3. En el ensayo ELOQUENT-2, se produjeron infecciones fúngicas en el 10% de los pacientes de la rama de E-Ld y el 5% de los pacientes de la rama de Ld. Se informó herpes zoster en el 14% de los pacientes tratados con E-Ld y el 7% de los pacientes tratados con Ld en el ensayo ELOQUENT-2, y en el 5% de los pacientes tratados con E-Pd y el 1,8% de los pacientes tratados con Pd en el ensayo ELOQUENT-3.

Segundos tumores primarios

En el ensayo ELOQUENT-2 (N=635), se observaron segundas malignidades primarias (SPM) invasivas en el 9% de los pacientes tratados con E-Ld y en el 6% de los pacientes tratados con Ld, y en el ensayo ELOQUENT-3 (N=115) en el 1,8% de los pacientes tratados con Pd y en ninguno de los pacientes tratados con E-Pd. En el ensayo ELOQUENT-2, la tasa de malignidades hematológicas fue la misma entre las ramas de tratamiento con E-Ld y Ld (1,6%). Se reportaron tumores sólidos en el 3,5% y 2,2% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente. Se informó cáncer de piel en el 4,4% y 2,8% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente.

Monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de segundas malignidades primarias.

Hepatotoxicidad

En el ensayo ELOQUENT-2 (N=635), se reportaron elevaciones de las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa/alanina transaminasa [AST/ALT] mayores a 3 veces el límite superior del rango normal, bilirrubina total mayor a 2 veces el límite superior del rango normal, y fosfatasa alcalina menor a 2 veces el límite superior del rango normal) consistentes con hepatotoxicidad en el 2,5% y 0,6% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld. Dos pacientes que experimentaron hepatotoxicidad no pudieron continuar con el tratamiento; sin embargo, 6 de 8 pacientes

alcanzaron la resolución y fueron capaces de seguir adelante con el tratamiento. Monitorear las enzimas hepáticas periódicamente. Interrumpir EMPLICITI por elevación de Grado 3 o mayor de las enzimas hepáticas. Luego del retorno a valores basales, se puede considerar la continuación del tratamiento.

Interferencia con la determinación de la respuesta completa

EMPLICITI es un anticuerpo monoclonal IgG kappa humanizado que se puede detectar en ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPEP) e inmunofijación (IFE) usados para el monitoreo clínico de la proteína M endógena [véase *Interacciones Medicamentosas*]. Esta interferencia puede tener impacto sobre la determinación de la respuesta completa y posiblemente la recaída a partir de la respuesta completa en pacientes con proteína de mieloma IgG kappa.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia en ensayos clínicos

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

EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona [ELOQUENT-2]

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en el estudio ELOQUENT-2, un ensayo clínico randomizado, abierto, realizado en pacientes con mieloma múltiple previamente tratado. En el ELOQUENT-2, se administró EMPLICITI 10 mg/kg con lenalidomida y dexametasona [véase *Estudios Clínicos*]. Para la evaluación de reacciones adversas, EMPLICITI combinado con lenalidomida y dexametasona se comparó con lenalidomida y dexametasona solas.

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

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

Se reportaron reacciones adversas serias en el 65% de los pacientes tratados en la rama de EMPLICITI y en el 57% de los pacientes tratados en la rama de control. Las reacciones adversas serias más frecuentes en la rama de EMPLICITI en comparación con la rama de control fueron: neumonía (15% versus 11%), pirexia (7% versus 5%), infección del tracto respiratorio (3,1% versus 1,3%), anemia (2,8% versus 1,9%), embolia pulmonar (3,1% versus 2,5%) y falla renal aguda (2,5% versus 1,9%).

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

En la Tabla 6 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia del 10% o mayor en la rama de EMPLICITI, y con una frecuencia del 5% o mayor que en la rama de lenalidomida y dexametasona para el ensayo randomizado en mieloma múltiple.

Tabla 6: ELOQUENT-2: Reacciones adversas con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMPLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona [todos los grados]

Término primario	EMPLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318		Lenalidomida y dexametasona N=317	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Fatiga*	62	13	52	12
Diarrea	47	5,0	36	4,1
Pirexia	37	2,5	25	2,8
Constipación	36	1,3	27	0,3
Tos†	34	0,3	19	0
Neuropatía periférica‡	27	3,8	21	2,2
Nasofaringitis	25	0	19	0
Infección del tracto respiratorio superior	23	0,6	17	1,3
Disminución del apetito	21	1,6	13	1,3
Neumonía§	20	14	14	9
Dolor de extremidades	16	0,9	10	0,3
Cefalea	15	0,3	8	0,3
Vómitos	14	0,3	9	0,9
Descenso de peso	14	1,3	6	0
Linfopenia	13	9	7	3,2
Cataratas	12	6	6	2,8

Tabla 6: ELOQUENT-2: Reacciones adversas con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona [todos los grados]

Término primario	EMLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318		Lenalidomida y dexametasona N=317	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Dolor orofaríngeo	10	0	4	0

* El término "fatiga" abarca los siguientes términos: fatiga y astenia.

† El término "tos" abarca los siguientes términos: tos, tos productiva y tos de vías aéreas superiores.

‡ El término "neuropatía periférica" abarca los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía axonal, neuropatía periférica motriz, neuropatía periférica sensorial y polineuropatía.

§ El término "neumonía" abarca los siguientes términos: neumonía, neumonía atípica, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía influenza y neumonía neumocócica.

En la Tabla 7 se presentan las anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal y que ocurrieron con una frecuencia del 10% o mayor en el grupo de EMLICITI, y con una frecuencia del 5% o mayor en comparación con el grupo de lenalidomida y dexametasona (que cumplieron con los criterios para todos los grados o Grado 3/4) para el ELOQUENT-2.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S.C. EGUITO
 Apoderada

[Handwritten signature]

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adriana P. Pujol - G. AC. 198
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153

Tabla 7: ELOQUENT-2: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal y con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona [que cumplieron con los criterios para todos los grados o Grado 3/4]

Parámetro de laboratorio	EMLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318		Lenalidomida y dexametasona N=317	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Hematología				
Linfopenia	99	77	98	49
Leucopenia	91	32	88	26
Trombocitopenia	84	19	78	20
Análisis hepáticos y de la función renal				
Hipoalbuminemia	73	3,9	66	2,3
Elevación de fosfatasa alcalina	39	1,3	30	0
Química				
Hiperglucemia	89	17	85	10
Hipocalcemia	78	11	77	4,7
Bajo nivel de bicarbonato	63	0,4	45	0
Hipertasemia	32	7	22	1,6

Se evaluaron las anormalidades en los signos vitales por rama de tratamiento para el ensayo randomizado en mieloma múltiple, las cuales se presentan en la Tabla 8. Los porcentajes se basan en los pacientes que tuvieron al menos una anormalidad de los signos vitales en cualquier momento durante el transcurso del estudio.

Tabla 8: Anormalidades en los signos vitales

Parámetro de los signos vitales	EMPLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318	Lenalidomida y dexametasona N=317
	%	%
Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	33	21
Presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg	17	12
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	29	8
Frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm	48	30
Frecuencia cardíaca < 60 lpm	66	31

EMPLICITI en combinación con pomalidomida y dexametasona [ELOQUENT-3]

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en el ELOQUENT-3, un ensayo clínico randomizado, abierto, realizado en pacientes con mieloma múltiple previamente tratado. En el ELOQUENT-3, se administró EMPLICITI 10 mg/kg y 20 mg/kg con pomalidomida y dexametasona [véase Estudios Clínicos]. Para la evaluación de reacciones adversas, EMPLICITI combinado con pomalidomida y dexametasona se comparó con pomalidomida y dexametasona solas.

El promedio de edad de la población era de 66 años, y el 63% de los pacientes tenían 65 años de edad o más. El 57% de la población era de sexo masculino, el 78% era de raza blanca, el 20% asiáticos, y ninguno era negro. El estado funcional ECOG era 0 en el 43%, 1 en el 46% y 2 en el 10% de los pacientes. Estos datos reflejan la exposición de 60 pacientes a EMPLICITI y 55 al control, con una mediana de número de ciclos de 9 para EMPLICITI y 5 para el control.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 22% de los pacientes tratados en la rama de EMPLICITI y en el 15% de los pacientes tratados en la rama de control. Las reacciones adversas serias más frecuentes en la rama de EMPLICITI en comparación con la rama de control fueron: neumonía (13% versus 11%) e infección del tracto respiratorio (7% versus 3,6%). La proporción de pacientes que discontinuaron cualquier componente del régimen de tratamiento debido a reacciones adversas fue 5,0% de los pacientes tratados en la rama de EMPLICITI y 1,8% de los pacientes tratados en la rama de control.

En la Tabla 9 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia del 10% o más en la rama de EMPLICITI, y con una frecuencia del 5% o más que en la rama de pomalidomida y dexametasona para el ensayo randomizado en mieloma múltiple.

Tabla 9: ELOQUENT-3: Reacciones adversas con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMPLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona [todos los grados]

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
Constipación	22	1,7	11	0
Hiper glucemia	20	8	15	7
Neumonía *	18	10	13	11
Diarrea	18	0	9	0
Infección del tracto respiratorio	17	0	9	1,8
Dolor óseo	15	3,3	9	0
Disnea	15	3,3	7	1,8

Tabla 9: ELOQUENT-3: Reacciones adversas con una incidencia del 10% o mayor para los pacientes tratados con EMPLICITI, y con una incidencia del 5% o mayor en comparación con los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona [todos los grados]

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
Espasmos musculares	13	0	5	0
Edema periférico	13	0	7	0
Linfopenia	10	8	1,8	1,8

* El término "neumonía" abarca los siguientes términos: neumonía, neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, septicemia neumocócica, neumonía bacteriana, neumonía influenza.

A continuación se enumeran otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en pacientes tratados con EMPLICITI que no cumplieron con los criterios para su inclusión en la Tabla 6 y la Tabla 9 pero que ocurrieron con una frecuencia del 5% o mayor en el grupo de EMPLICITI y con al menos el doble de frecuencia respecto de la tasa de control para el ensayo randomizado en mieloma múltiple:

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

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia

Trastornos psiquiátricos: alteración del estado de ánimo

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

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

Parámetro de laboratorio	EMLICITI + pomalidomida y dexametasona N=60		Pomalidomida y dexametasona N=55	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Hematología				
Linfopenia	98	70	91	35
Leucopenia	80	52	87	35
Trombocitopenia	78	17	73	20
Análisis hepáticos y de la función renal				
Hipoalbuminemia	65	1,7	56	1,8
Química				
Hipocalcemia	58	3,3	40	1,8
Hiperglucemia	40	3,3	25	1,8
Hiponatremia	40	5	18	0
Hiperpotasemia	23	5	16	3,6

Se evaluaron las anormalidades en los signos vitales por rama de tratamiento para el ensayo randomizado en mieloma múltiple, las cuales se presentan en la Tabla 11. Los porcentajes se basan en todos los pacientes tratados.

Tabla 11: ELOQUENT-3: Anormalidades en los signos vitales

Parámetro de los signos vitales	EMPLICITI + pomalidomida y dexametasona N=60	Pomalidomida y dexametasona N=55
	%	%
Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	18	13
Presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg	8	4,0
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	7	7
Frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm	23	24
Frecuencia cardíaca < 60 lpm	43	22

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad a EMLICITI. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra EMLICITI en los estudios descritos a continuación respecto de la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos puede ser engañosa.

En 390 pacientes de cuatro estudios clínicos, incluyendo el ELOQUENT-2, y en 53 pacientes del ensayo ELOQUENT-3, que fueron tratados con EMLICITI y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-producto, 72 pacientes (18,5%) de los cuatro ensayos clínicos y 19 pacientes (36%) del ensayo ELOQUENT-3 dieron positivo, mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), para anticuerpos anti-producto, emergentes del tratamiento. En 63 (88%) de los 72 pacientes en los cuatro ensayos clínicos, se presentaron anticuerpos anti-producto dentro de los primeros 2 meses del inicio del tratamiento con EMLICITI y se resolvieron tras 2 a 4 meses en 49 (78%) pacientes. En el ensayo ELOQUENT-3, en todos los 19 pacientes, se produjeron anticuerpos anti-producto dentro de los primeros 2 meses del inicio del tratamiento con EMLICITI y se resolvieron tras 2 a 3 meses en 18 (85%) pacientes.

Se detectaron anticuerpos neutralizantes luego del tratamiento en 19 de 299 pacientes en los cuatro ensayos clínicos, y en 2 de 53 pacientes en el ensayo ELOQUENT-3 que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos neutralizantes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas

Para conocer las interacciones medicamentosas importantes con lenalidomida, pomalidomida y dexametasona, remítase a su respectiva información sobre prescripción.

Interferencia con los análisis de laboratorio

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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SICHIGITTO
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT
Director Técnico
MN: 12153

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

No hay datos disponibles sobre el uso de EMPLICITI en mujeres embarazadas a fin de informar sobre el riesgo asociado con el medicamento de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo. No se han realizado estudios de reproducción en animales con elotuzumab.

EMPLICITI se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona o con pomalidomida y dexametasona. Lenalidomida y pomalidomida pueden causar daño embrio-fetal y están contraindicados para usar en el embarazo. Consulte la información sobre prescripción de lenalidomida, pomalidomida y dexametasona para obtener información adicional.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de referencia de defectos de nacimiento, pérdida del embarazo u otros resultados adversos.

Lactancia

Síntesis del riesgo

No hay datos sobre la presencia de EMPLICITI en la leche materna humana, sobre los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias con elotuzumab administrado en combinación con lenalidomida y dexametasona o pomalidomida y dexametasona en el lactante, se aconseja a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con EMPLICITI. Consulte la información sobre prescripción de lenalidomida, pomalidomida y dexametasona para obtener información adicional.

Hombres y mujeres en edad fértil

Prueba de embarazo

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

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

Anticoncepción

Mujeres

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

Hombres

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. LEGITTO
Apoderada

Lenalidomida y pomalidomida están presentes en la sangre y el semen de los pacientes que reciben estos fármacos. Remítase a la información completa sobre prescripción de lenalidomida y pomalidomida para obtener los requisitos en materia de anticoncepción y las prohibiciones contra la donación de sangre y/o espermatozoides debido a la presencia y transmisión en sangre y/o semen, y a fin de obtener información adicional.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 646 pacientes de los grupos de tratamiento en el ensayo randomizado ELOQUENT-2 diseñado para evaluar el uso de EMPLICITI en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona en el mieloma múltiple, el 57% tenía 65 años de edad o más; el número de pacientes de 65 años o más fue similar entre los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias generales en la eficacia o la seguridad entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes (menos de 65 años de edad).

De los 117 pacientes de los grupos de tratamiento en el ensayo randomizado ELOQUENT-3 diseñado para evaluar el uso de EMPLICITI en combinación con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona en el mieloma múltiple, el 62% tenía 65 años de edad o más; el número de pacientes de 65 años o más fue similar entre los grupos de tratamiento. Este estudio no incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente respecto de los pacientes más jóvenes.

SOBREDOSIS

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

DESCRIPCIÓN

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

EMPLICITI (elotuzumab) es un polvo liofilizado estéril, no pirogénico, libre de conservantes, de color entre blanco y blanquecino, en torta entera o fragmentada, que se presenta en viales monodosis. EMPLICITI Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa se suministra en forma de 400 mg por vial, y debe ser reconstituido con agua estéril para uso inyectable, USP (17 mL) a fin de obtener una solución con una concentración de 25 mg/mL. Luego de la reconstitución, cada vial contiene un sobrellenado para permitir retirar 16 mL (400 mg). La solución reconstituida es entre incolora y levemente amarilla, de transparente a levemente opalescente. Antes de la infusión

intravenosa, la solución reconstituida se diluye con cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP [véase *Posología/Dosis y Administración*].

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

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

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

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

Farmacocinética

Elotuzumab exhibe una farmacocinética (PK) no lineal, que da por resultado aumentos más que proporcionales en el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC), lo cual es indicativo de eliminación mediada por el blanco. Se prevé que la administración del régimen recomendado de 10 mg/kg de EMPLICITI con lenalidomida y dexametasona dará por resultado concentraciones mínimas en estado estacionario por media geométrica (CV%) de 194 µg/mL (52%). Se predice que la administración del régimen recomendado de EMPLICITI con pomalidomida y dexametasona dará como resultado concentraciones mínimas por media geométrica (CV%) en estado de equilibrio estacionario de 124 µg/mL (59%).

Eliminación:

El clearance de elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona disminuyó desde una media geométrica (CV%) de 17,5 (21,2%) hasta 5,8 (31%) mL/día/kg, con un aumento de

dosis de 0,5 (es decir, 0,05 veces la dosis recomendada) a 20 mg/kg (es decir, 2 veces la dosis recomendada). Cuando se administra elotuzumab con lenalidomida y dexametasona, se predice que se eliminará aproximadamente el 97% de la concentración máxima en estado estacionario con una media geométrica (CV%) de 82,4 días (48%). Cuando elotuzumab se administra en combinación con pomalidomida y dexametasona, se predice que aproximadamente el 97% de la concentración máxima en estado de equilibrio estacionario se eliminará con una media geométrica (CV%) de 78 (42%) días.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética (PK) de elotuzumab en función de la edad (37 a 88 años), el sexo, la raza, el nivel basal de lactato deshidrogenasa, la albúmina, el grado de deterioro renal (clearance de creatinina (CLcr) de 15 a 89 mL/min), la enfermedad renal en estadio terminal (CLcr < 15 mL/min) con o sin hemodiálisis, el deterioro hepático leve (bilirrubina total \leq límite superior del rango normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) > LSN Ó bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST) y coadministración con lenalidomida/dexametasona o pomalidomida/dexametasona. Se desconoce la PK de elotuzumab en pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) a severo (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier valor de AST).

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

ELOQUENT-2

La eficacia y la seguridad de EMPLICITI en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluaron en ELOQUENT-2, un ensayo randomizado, abierto, en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido de 1 a 3 terapias previas, y tenían progresión documentada luego de su terapia más reciente.

Los pacientes elegibles fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea EMPLICITI en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona o lenalidomida y bajas dosis de dexametasona. El tratamiento fue administrado en ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. EMPLICITI 10 mg/kg se administró por vía intravenosa cada semana durante los primeros 2 ciclos y cada 2 semanas de allí en adelante. Antes de la infusión de EMPLICITI, se administró dexametasona en forma de dosis dividida: una dosis oral de 28 mg y una dosis intravenosa de 8 mg. En el grupo de control y en las semanas sin

EMPLICITI, se administró dexametasona 40 mg como dosis oral única semanalmente. La dosis de 25 mg de lenalidomida se tomó por vía oral una vez por día durante las primeras 3 semanas de cada ciclo. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo cada 4 semanas.

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

La demografía y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibradas entre las ramas de tratamiento. La mediana de la edad fue de 66 años (rango, 37-91); el 57% de los pacientes tenían 65 años o más; el 60% de los pacientes eran de sexo masculino; los pacientes de raza blanca constituían el 84% de la población del estudio, los asiáticos el 10%, y los negros el 4%. El estado funcional ECOG fue 0 en el 47%, 1 en el 44% y 2 en el 9% de los pacientes, y el estadio ISS fue I en el 43%, II en el 32% y III en el 21% de los pacientes. Las categorías citogenéticas de del 17p y t(4;14) estuvieron presentes en el 32% y 9% de los pacientes, respectivamente. La mediana del número de terapias previas fue 2. El 35% de los pacientes eran refractarios (progresión durante la última terapia o dentro de los 60 días posteriores), y el 65% eran pacientes en recaída (progresión después de transcurridos 60 días de la última terapia). Las terapias previas incluyeron trasplante de células madre (55%), bortezomib (70%), melfalan (65%), talidomida (48%) y lenalidomida (6%).

La eficacia de EMPLICITI fue evaluada por la sobrevida libre de progresión (PFS), según se evalúa por la relación de riesgos, y la tasa de respuesta global (ORR), según determina un Comité de Revisión Independiente bajo ciego usando los criterios de respuesta del Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula (EBMT). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 12 y la Figura 1. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 19 para el grupo de EMPLICITI y de 14 para la rama del comparador, con un seguimiento mínimo de 2 años.

Los resultados de sobrevida global (OS) en el análisis preliminar se muestran en la Tabla 12 y la Figura 2. Los resultados de OS en el análisis preliminar no alcanzaron significación estadística.

Tabla 12: ELOQUENT-2 Resultados de eficacia

	EMPLICITI + lenalidomida/ dexametasona N = 321	Lenalidomida/ dexametasona N = 325
PFS		
Relación de riesgos [IC del 95%]		0,70 [0,57; 0,85]
Valor p en prueba de rango logarítmico estratificada*		0,0004
Mediana de PFS en meses [IC del 95%]	19,4 [16,6; 22,2]	14,9 [12,1; 17,2]
Respuesta		

21


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. ZIGITTO
Apostrófica

IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarelli Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Tabla 12: ELOQUENT-2 Resultados de eficacia

	EMPLICITI + lenalidomida/ dexametasona N = 321	Lenalidomida/ dexametasona N = 325
Respuesta global (ORR) [†] n (%) [IC del 95%]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
Valor p [‡]	0,0002	
Respuesta completa (CR + sCR) ^{†,§} n (%)	14 (4,4) [¶]	24 (7,4)
Respuesta parcial muy buena (VGPR) [†] n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Respuesta parcial (PR) [†] n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Sobrevida global ^g		
Relación de riesgo [IC del 95%]	0.77 [0.61, 0.97]	
Mediana de OS em meses [IC del 95%]	43.7 [40.3, NE]	39.6 [33.3, NE]

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

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

[‡] Valor p basado en la prueba chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por microglobulinas β2 (<3,5 mg/L vs. ≥3,5 mg/L), número de líneas de terapia previas (1 vs. 2 o 3) y terapia inmunomoduladora previa (no vs. talidomida previa solamente vs. otras).

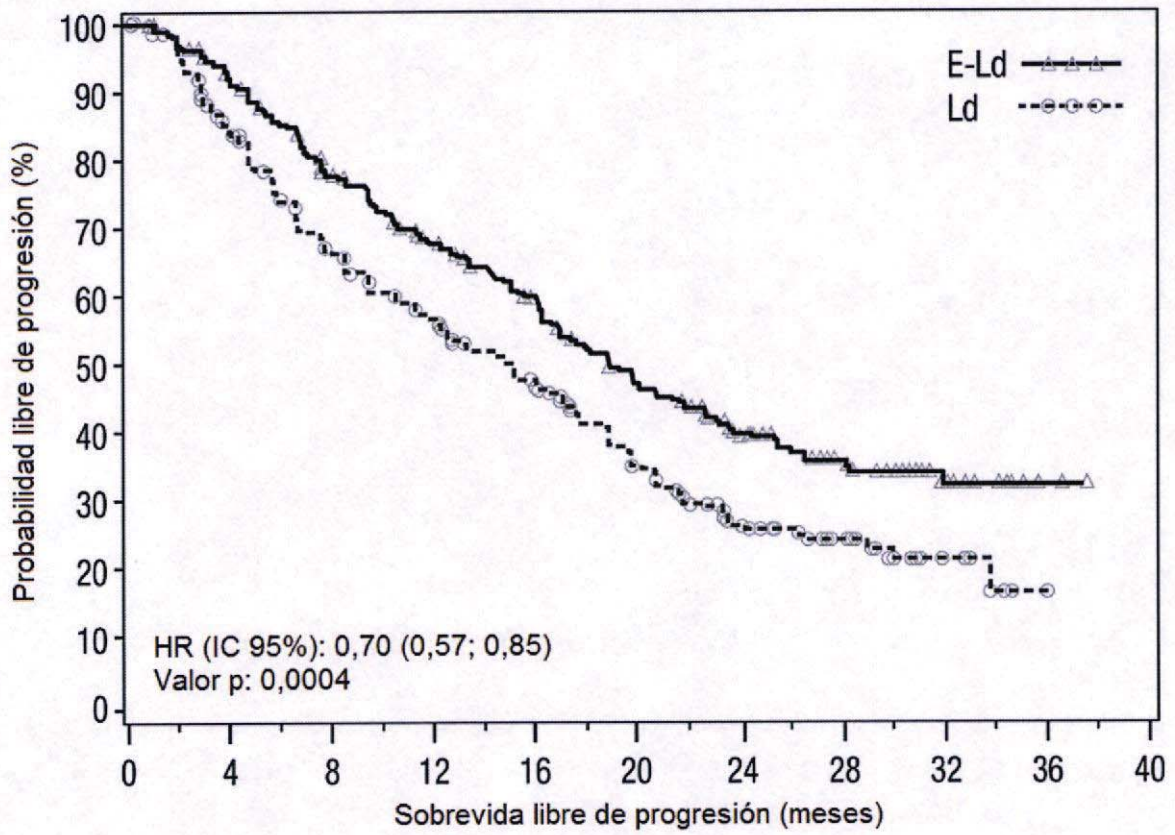
[§] Respuesta completa (CR) + respuesta completa rigurosa (sCR).

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

^g Se realizó un análisis preliminar preespecificado de la OS sobre la base de un tiempo de seguimiento mínimo de 35,4 meses.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SOLEGITTO
ApoDERada

Figura 1: ELOQUENT-2 Sobrevida libre de progresión



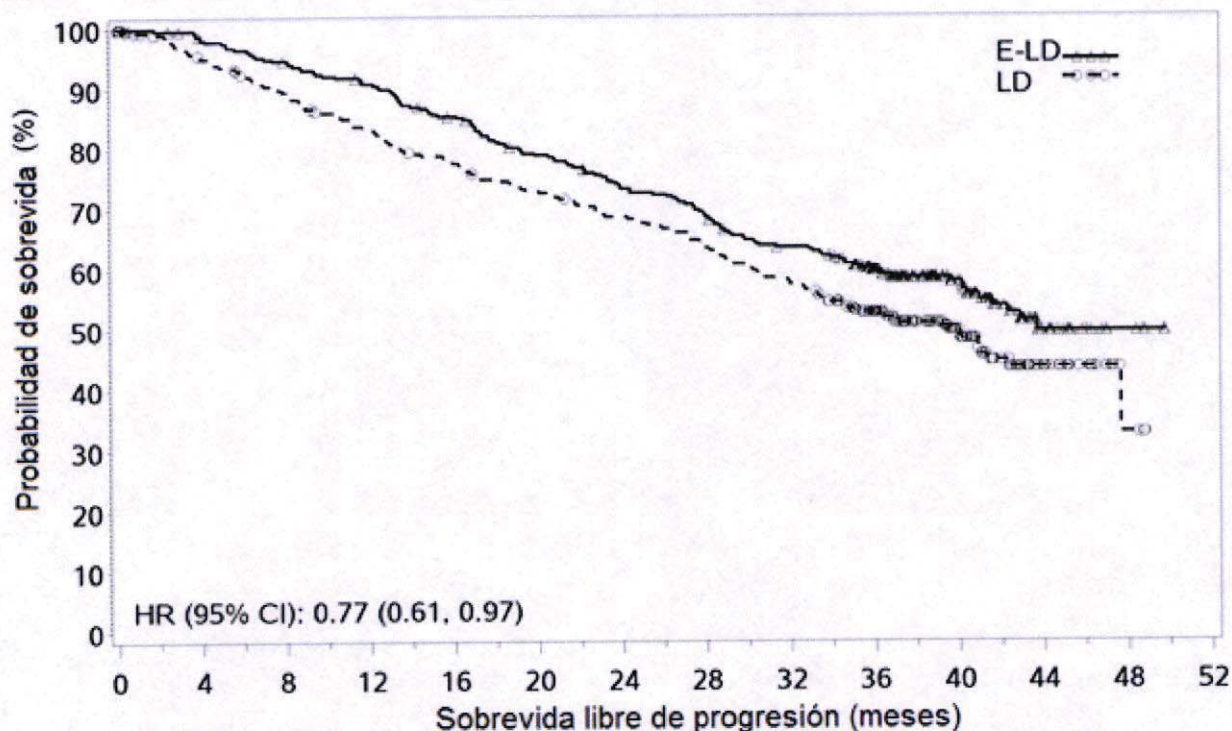
Nro. de pacientes en riesgo

E-Ld	321	279	232	195	157	128	85	42	12	1
Ld	325	249	192	158	123	89	48	21	7	

[Handwritten Signature]
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. CECILIO
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT
Pharmaceutica
Director Técnico
MN: 12153

Figura 2: ELOQUENT-2 Sobrevida global



Nro. de pacientes en riesgo	Sobrevida libre de progresión (meses)												
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
E-Ld	321	308	296	283	264	242	224	210	191	152	84	23	5
Ld	325	298	278	255	237	222	208	193	174	134	69	22	3

ELOQUENT-3

La eficacia y la seguridad de EMPLICITI en combinación con pomalidomida y dexametasona se evaluaron en el ELOQUENT-3, un ensayo randomizado, abierto, en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario.

Los pacientes elegibles fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea EMPLICITI en combinación con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona. El tratamiento fue administrado en ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. EMPLICITI 10 mg/kg se administró por vía intravenosa cada semana durante los primeros 2 ciclos y 20 mg/kg cada 4 semanas de allí en adelante.

Antes de la infusión de EMPLICITI, se administró dexametasona. La dexametasona se administró el Día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. En las semanas de infusión de EMPLICITI, la dexametasona se administró en forma de dosis dividida: los pacientes de 75 años o menos recibieron una dosis oral de 28 mg y una dosis intravenosa de 8 mg, y los pacientes de más de 75 años recibieron una dosis oral de 8 mg y una dosis intravenosa de 8 mg. En las semanas sin infusión de EMPLICITI y en el grupo de control, se administró dexametasona a pacientes de 75 años o menos como dosis oral de

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S. C. LEONARDO
 Apoderada

40 mg y a pacientes de más de 75 años como dosis oral de 20 mg. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo cada 4 semanas.

Un total de 117 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento: 60 para recibir EMLICITI en combinación con pomalidomida y dexametasona en bajas dosis, y 57 para recibir pomalidomida y bajas dosis de dexametasona.

La demografía y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibradas entre las ramas de tratamiento. La mediana de la edad fue de 67 años (rango, 36-81); el 62% de los pacientes tenían 65 años o más; el 57% de los pacientes eran de sexo masculino; los pacientes de raza blanca constituían el 77% de la población del estudio, los asiáticos el 21%, y los negros el 1%. El estado funcional ECOG fue 0 en el 44%, 1 en el 46% y 2 en el 10% de los pacientes, y el estadio ISS fue I en el 50%, II en el 38% y III en el 12% de los pacientes. Las anomalías de laboratorio cromosómicas según se determina por FISH de del 17p y t(4;14) estuvieron presentes en el 5% y 11% de los pacientes, respectivamente. La mediana del número de terapias previas fue 3. El 87% de los pacientes eran refractarios a lenalidomida, el 80% eran refractarios a un inhibidor de proteasoma, y el 70% eran refractarios tanto a lenalidomida como a un inhibidor de proteasoma. Las terapias previas incluyeron trasplante de células madre (55%), bortezomib (100%), lenalidomida (99%), ciclofosfamida (66%), melfalan (63%), carfilzomib (21%) y daratumumab (3%).

La eficacia de EMLICITI fue evaluada por la supervivencia libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta global (ORR), según determina el investigador. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 13 y la Figura 3. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 9 para el grupo de EMLICITI y de 5 para la rama del comparador, con un seguimiento mínimo de 9,1 meses.

Tabla 13: ELOQUENT-3: Resultados de eficacia

	EMPLICITI + pomalidomida/ dexametasona N = 60	Pomalidomida/ dexametasona N = 57
PFS		
Relación de riesgo [IC del 95%]		0,54 [0,34; 0,86]
Valor p en prueba de rango logarítmico estratificada*		0,0078
Mediana de PFS en meses [IC del 95%]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]
Respuesta		
Respuesta global (ORR) [†] n (%) [IC del 95%]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]
Valor p [‡]		0,0029
Respuesta completa (CR + sCR) ^{†,§} n (%)	5 (8,3) [¶]	1 (1,8)
Respuesta parcial muy buena (VGPR) [†] n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)

Tabla 13: ELOQUENT-3: Resultados de eficacia

	EMPLICITI + pomalidomida/ dexametasona N = 60	Pomalidomida/ dexametasona N = 57
Respuesta parcial (PR) [†] n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)

* Valor p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada por estadio de la enfermedad al momento del ingreso en el estudio (Sistema de Estadificación Internacional I-II vs. III) y número de líneas de terapia previas (2-3 vs. ≥4) en la randomización.

[†] Criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (*International Myeloma Working Group – IMWG*).

[‡] Valor p basado en la prueba chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por estadio de la enfermedad al momento del ingreso en el estudio (Sistema de Estadificación Internacional I-II vs. III) y número de líneas de terapia previas (2-3 vs. ≥4) en la randomización.

[§] Respuesta completa (CR) + respuesta completa rigurosa (sCR).

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

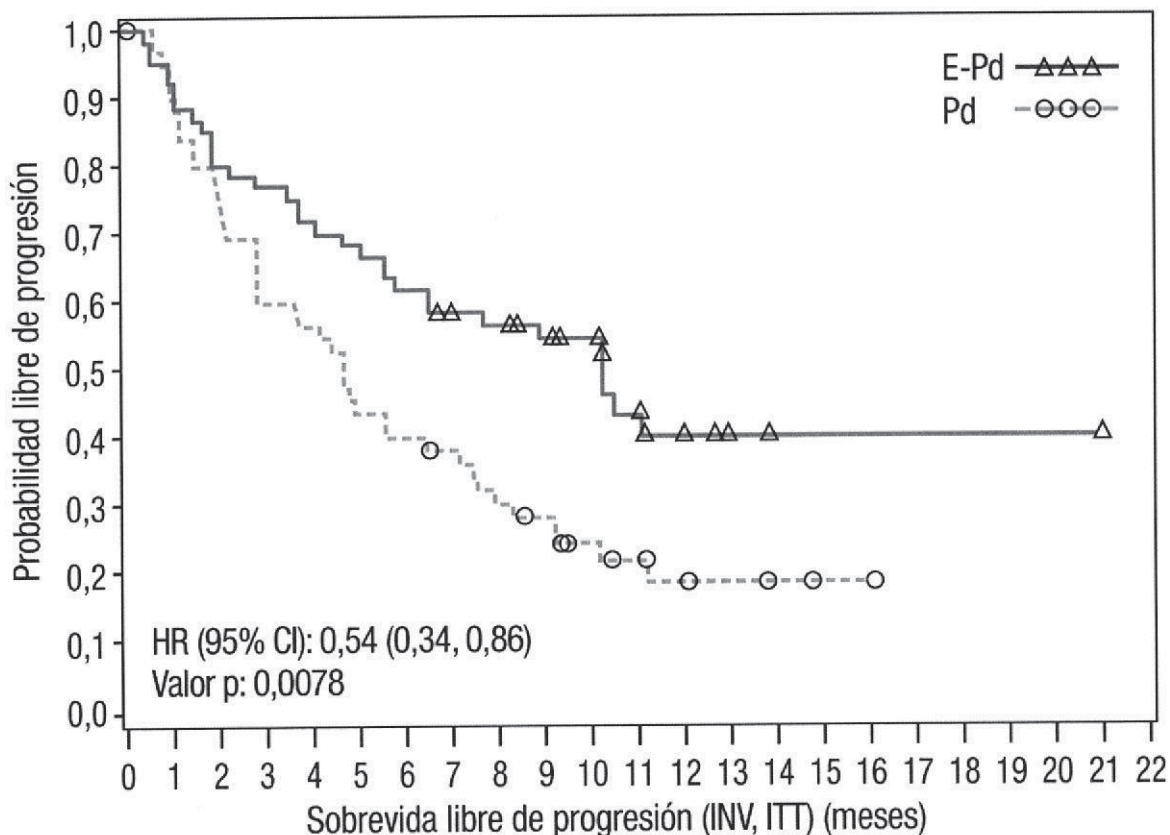
NE=No estimable.




 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S.C. EGITTO
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT
 Adriana P. ... Calvo
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153

Figura 3: ELOQUENT-3: Sobrevida libre de progresión



Numero de pacientes en riesgo

E-Pd	60	54	48	46	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	1
Pd	57	51	42	33	31	24	22	20	16	14	10	8	6	3	2	1	1				

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

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

Contenido del envase
Un vial para uso único de 400 mg

[Signature]
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora
MN: 12153

PAULA S. C. EGITTO
Apoderada

IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones a la infusión

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

Embarazo

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

Infecciones

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

Segundos tumores primarios

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

Hepatotoxicidad

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



PAULA S. C. EGUITO
Apoderada

SOBREDOSIS

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

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

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

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

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.420

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

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

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

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:


Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Noviembre 2018

29


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SCIEGITTO
Apoderada

IF-2019-022402572-APN-DGA#ANMAT
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-21778019- BRISTOL- Prospecto - Certificado N58420.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 19:45:37 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 19:45:48 -0300'

Información para el Paciente

EMPLICITI™

ELOTUZUMAB

Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa

400 mg/vial

EMPLICITI se usa con otros dos medicamentos de venta bajo receta como lenalidomida y dexametasona, o pomalidomida y dexametasona. **Lea la Guía del Medicamento que viene con lenalidomida si se usa con lenalidomida, y la de pomalidomida si se usa con pomalidomida.** Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre dexametasona.

¿Qué es EMLICITI?

EMPLICITI es un medicamento de venta bajo receta archivada usado para tratar:

- el mieloma múltiple en combinación con los medicamentos lenalidomida y dexametasona en adultos que han recibido de uno a tres tratamientos previos para su mieloma múltiple.
- el mieloma múltiple en combinación con los medicamentos pomalidomida y dexametasona en adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Se desconoce si EMLICITI es seguro y efectivo en niños.

Antes de recibir EMLICITI, informe a su médico sobre todas las afecciones médicas que tenga, incluido lo siguiente:

- si tiene una infección
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si EMLICITI puede dañar al bebé por nacer. Sin embargo, lenalidomida y pomalidomida puede causar defectos de nacimiento o la muerte del bebé por nacer.
 - **Antes de recibir EMLICITI con lenalidomida y dexametasona, tanto hombres como mujeres deben acceder a seguir instrucciones específicas sobre control de la natalidad (anticoncepción), pruebas de embarazo, donación de sangre y donación**

de esperma. Consulte a su médico para averiguar más sobre lenalidomida o pomalidomida.

- si está amamantando o planea amamantar a su bebé. No se sabe si EMPLICITI pasa a la leche materna humana. Usted no debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con EMPLICITI más lenalidomida y dexametasona o EMPLICITI más pomalidomida y dexametasona.
- **Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibirá EMPLICITI?

- EMPLICITI se administrará por infusión intravenosa (IV) en una de sus venas.
- Su cronograma de tratamiento con EMPLICITI se divide en ciclos de 28 días (4 semanas). Un ciclo incluye el número de días que usted está bajo tratamiento y también el tiempo de descanso entre tratamientos.
- **EMPLICITI, con lenalidomida y dexametasona, generalmente se administra de la siguiente manera:**
 - En los Ciclos 1 y 2 (28 días por ciclo), usted recibirá EMPLICITI una vez por semana.
 - En los Ciclos 3 y posteriores (28 días por ciclo), usted recibirá EMPLICITI una vez cada 2 semanas.
- **EMPLICITI con pomalidomida y dexametasona generalmente se administra de la siguiente manera:**
 - En los Ciclos 1 y 2 (28 días por ciclo), usted recibirá EMPLICITI una vez por semana.
 - En los Ciclos 3 y posteriores (28 días por ciclo), usted recibirá EMPLICITI una vez cada 4 semanas.
- Su médico decidirá cuántos tratamientos recibirá usted.
- Antes de cada infusión de EMPLICITI, usted recibirá medicamentos para ayudar a reducir el riesgo de reacciones a la infusión.
- Si usted falta a alguna visita, llame a su médico lo antes posible.

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

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

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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EMPLICITI?

EMPLICITI puede causar efectos secundarios serios, que incluyen los siguientes:

- **Reacciones a la infusión.** Se pueden producir reacciones a la infusión durante o dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de EMPLICITI. Su médico le dará medicamentos antes de cada infusión de EMPLICITI para ayudar a reducir el riesgo de una reacción a la infusión.

Si usted tiene una reacción a la infusión mientras recibe EMPLICITI, su médico retardará o interrumpirá su infusión y tratará su reacción. Si usted sufre una reacción severa a la infusión, su médico podrá interrumpir su tratamiento completamente. Comuníquese con su médico o procure atención médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas luego de su infusión de EMPLICITI:

- fiebre
 - escalofríos
 - erupción dérmica
 - dolor de pecho
 - dificultad para respirar
 - mareos
 - aturdimiento
- **Infecciones.** Las personas con mieloma múltiple que reciben EMPLICITI con lenalidomida y dexametasona o EMPLICITI con pomalidomida y dexametasona pueden desarrollar infecciones que pueden ser serias. Informe a su médico de inmediato si presenta algún signo o síntoma de infección, los cuales incluyen:
 - fiebre
 - síntomas tipo gripe
 - tos
 - falta de aliento
 - ardor al orinar
 - erupción dérmica dolorosa
 - **Riesgo de nuevo cáncer (malignidad).** Las personas con mieloma múltiple que reciben EMPLICITI con lenalidomida y dexametasona o EMPLICITI con pomalidomida y dexametasona tienen riesgo de desarrollar nuevos tipos de cáncer. Consulte a su médico sobre su riesgo de desarrollar nuevos tipos de cáncer si recibe EMPLICITI. Su médico le hará estudios para detectar la aparición de nuevos tipos de cáncer durante su tratamiento con EMPLICITI.
 - **Problemas hepáticos.** EMPLICITI puede causar problemas hepáticos. Su médico le indicará análisis de sangre para controlar su hígado durante el tratamiento con EMPLICITI. Informe a su médico si presenta signos o síntomas de problemas hepáticos, que incluyen: cansancio, debilidad, pérdida del apetito, color amarillento de la piel o los ojos, cambios en el color de las heces, confusión, o hinchazón del área del estómago.

Los efectos secundarios más comunes de EMPLICITI cuando se usa con lenalidomida y dexametasona incluyen:

- fatiga
- entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor ardiente en brazos o piernas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S. EGITTO
 Apoderada

- diarrea
- dolor de garganta o congestión nasal
- fiebre
- infección del tracto respiratorio superior
- constipación
- disminución del apetito
- tos
- neumonía

Los efectos secundarios más comunes de EMPLICITI cuando se usa con pomalidomida y dexametasona incluyen:

- constipación
- aumento de azúcar en sangre

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de EMPLICITI.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de EMPLICITI

Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de aquellos enumerados en un folleto de Información para el Paciente.

Puede pedirle a su médico la información sobre EMPLICITI que está destinada a los profesionales de la salud.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

¿Cómo debo conservar EMPLICITI?

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

¿Cuáles son los ingredientes de EMPLICITI?

Ingrediente activo: elotuzumab

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidrato, polisorbato 80, citrato de sodio dihidratado, sacarosa

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.420

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

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

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

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

1356360A0

Noviembre 2018

5

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EDITTO
Apoderada



Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
IF-2019-22402572-APN-DGA#ANMAT
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-21778019- BRISTOL- Inf pacientes - Certificado N58420.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 19:45:08 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 19:45:09 -03'00'