



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

Disposición

Número: DI-2019-2879-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Marzo de 2019

Referencia: 1-47-1110-1562-17-1

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1562-17-1 del Registro de la ADMINISTRACION 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 autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: EMPLICITI / ELOTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizada por Certificado N° 58.420.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que a 250 a 252 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. los nuevos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada EMPLICITI / ELOTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizada por Certificado N° 58.420.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-00667502-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2019-00666277-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-00667339-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1562-17-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.26 15:05:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUII 30715117594
Date: 2019.03.26 15:05:58 -0300'

ORIGINAL

190



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.

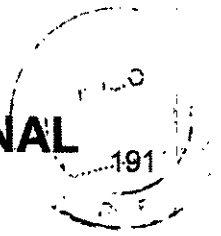
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

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

1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
IF-2019-00667502-APN-DCR#ANMAT

ORIGINAL



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.:

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

2

IF-2019-00667502-APNEDE/BB#ANMAT
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
EGITTO
Aprobado

ORIGINAL

192



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO - ETIQUETA

**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 c.s.

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.

Posología/Dosis y Administración: Ver folleto/inserto/prospecto. **Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Información Adicional:** Ver folleto/inserto/prospecto.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Esp. Med. Aut. Por el Ministerio de Salud. Cert. N° 58.420. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Liability Company
Manati, Puerto Rico, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Lote:
Fabr.:
Exp.:

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

3

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAUL C. EGITTO
IF-2019-00667502-APN-DEC-#MAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00667502-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Enero de 2019

Referencia: ROTULO EMPLICITI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.04 12:12:42 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.04 12:12:44 -03'00'

ORIGINAL

113



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

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

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

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

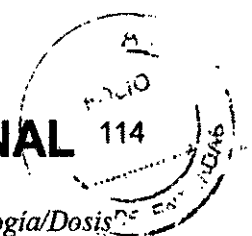
Remítase a la información sobre prescripción de dexametasona y lenalidomida para obtener información adicional.

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

1

IF-2019-00666277-APN-DEC-2019-MAT
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
S.C. EGITO

ORIGINAL 114



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

Administrar la dexametasona de la siguiente manera:

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

La dosificación recomendada se presenta en la Tabla 1.

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

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

^a De 45 a 90 minutos antes de la infusión de EMPLICITI, premedicar con lo siguiente: 8 mg de dexametasona intravenosa, bloqueador H1: difenhidramina (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).

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

Premedicación

Dexametasona

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAUL C. EGITTO
 IF-2019-00666277-APN-#CIBR#ANMAT

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 2).

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

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

Administración

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

ORIGINAL

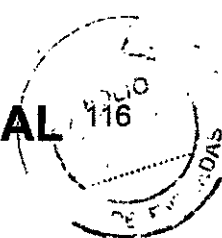


Tabla 2: Velocidad de infusión para EMLICITI

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.	-	-	

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

No mezclar EMLICITI 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 EMLICITI con otros agentes.

Reconstitución y preparación

Cálculo de dosis

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

Tabla 3: Instrucciones para la reconstitución de EMLICITI

Potencia	Cantidad de agua estéril para uso inyectable, USP, que se requiere para la reconstitución	Volumen a administrar de EMLICITI 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 EMLICITI 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

EMLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 761035/S-005 May 2017

IF-2019-00666277-AR
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
EGITTO
Apoderada
ANMAT

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

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

FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Reacciones a la infusión**

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

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

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

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

Infecciones

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

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

Segundos tumores primarios

En un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple (N=635), se observaron segundos tumores primarios (SPM) invasivos en el 9,1% de los pacientes tratados con E-Ld y en el 5,7% de los pacientes tratados con Ld. La tasa de malignidades hematológicas fue la misma entre las ramas de EMLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 761035/S-005 May 2017

tratamiento con E-Ld y Ld (1,6%). Se reportaron tumores sólidos en el 3,5% y 2,2% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente. Se informó cáncer de piel en el 4,4% y 2,8% de los pacientes tratados con E-Ld y Ld, respectivamente. Monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de segundos tumores primarios.

Hepatotoxicidad

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

EMLICITI 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.

EMLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 761035/S-005 May 2017

ORIGINAL 120

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

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

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

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

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

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

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

Término primario	EMPLICITI + lenalidomida y dexametasona N=318		Lenalidomida y dexametasona N=317	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Fatiga ^a	61,6	12,6	51,7	11,7
Diarrea	46,9	5,0	36,0	4,1
Pirexia	37,4	2,5	24,6	2,8

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

Brisiel-Med S.R.L. Argentina S.R.L.
PAULA S. EGITTO
Apoderada

IF-2019-00666277-APN-DECBR#ANMAT

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

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

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

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

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

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

A continuación se enumeran otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en pacientes tratados con EMPLICITI que no cumplieron con los criterios para su inclusión en la Tabla 4 pero que ocurrieron con una frecuencia del 5% o mayor en el grupo de EMPLICITI y con al menos el doble de frecuencia respecto de la tasa de control para el ensayo randomizado en mieloma múltiple:

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

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia

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

Bristol-Myers Squibb
PAUL S. LEGITTO
Regada
IF-2019-00666277-APN-DE CBR#ANMAT

ORIGINAL 122

Trastornos psiquiátricos: alteración del estado de ánimo

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: sudoración nocturna

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

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

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

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

Tabla 6: Anormalidades en los signos vitales

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

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad a EMPLICITI. 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 EMPLICITI en los estudios descritos a continuación respecto de la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos puede ser engañosa.

De los 390 pacientes de cuatro estudios clínicos que fueron tratados con EMPLICITI y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-producto, 72 pacientes (18,5%) dieron positivo para anticuerpos anti-producto emergentes del tratamiento a través de un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). En 63 (88%) de estos 72 pacientes, se presentaron anticuerpos anti-producto dentro de los primeros 2 meses de iniciado el tratamiento con EMPLICITI. Los anticuerpos anti-producto se resolvieron luego de 2 a 4 meses en 49 (78%) de estos 63 pacientes. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 19 de 299 pacientes en el ensayo randomizado en mieloma múltiple.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas

Para obtener información sobre las interacciones medicamentosas importantes que involucran a lenalidomida y dexametasona, remítase a su respectiva información sobre prescripción.

Interferencia con los análisis de laboratorio

EMPLICITI puede detectarse en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas SPEP y de inmunofijación en suero de pacientes con mieloma, y podría interferir con la correcta clasificación
EMPLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 761035/S-005 May 2017

ORIGINAL 124

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

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

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

Se producen resultados adversos en el embarazo independientemente de la salud de la madre o del uso de medicamentos. Se desconoce el riesgo de referencia estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves de nacimiento es del 2% al 4%, y de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos reconocidos clínicamente.

Lactancia

Síntesis del riesgo

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

Hombres y mujeres en edad fértil

Prueba de embarazo

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

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

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

ORIGINAL 125

Anticoncepción

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

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

SOBREDOSIS

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

DESCRIPCIÓN

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

EMPLICITI (elotuzumab) es un polvo liofilizado estéril, no pirogénico, libre de conservantes, de color entre blanco y blanquecino, en torta entera o fragmentada, que se presenta en viales monodosis. EMLICITI 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 230 mL de cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP [véase Posología/Dosis y Administración].

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

13

Bristol-Myers Squibb Farmacia S de RL
PAULA S. C. BITTO
Apoderada
IF-2019-00666277-APN-DEC BR#ANMAT

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 anormalidades 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%).

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

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

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 y 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). 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

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

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

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

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

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 EMLICITI fue evaluada por la sobrevida libre de progresión (PFS), según se evalúa por la relación de riesgos, y la tasa de respuesta global (ORR), según determina un Comité de Revisión Independiente bajo ciego usando los criterios de respuesta del Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula (EBMT). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 7 y la Figura 1. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de 19 para el grupo de EMLICITI 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 7 y la Figura 2. Los resultados de OS en el análisis preliminar no alcanzaron significación estadística.

Tabla 7: Resultados de eficacia

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

EMLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 761035/S-005 May 2017

ORIGINAL

129

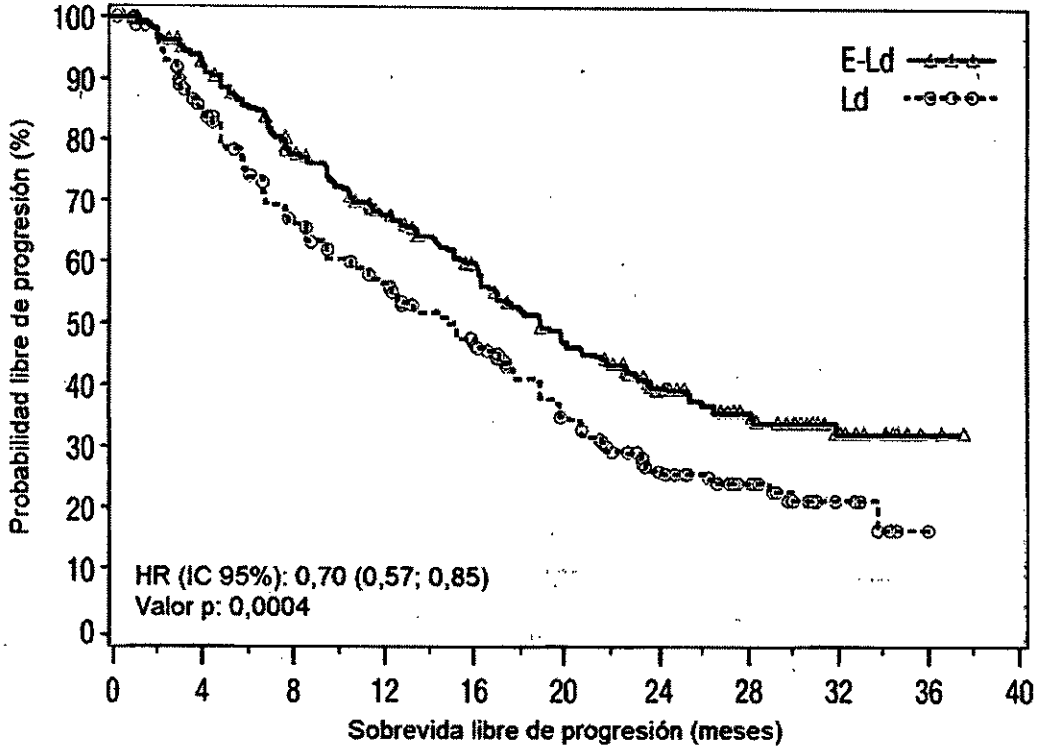
Tabla 7: Resultados de eficacia

	EMPLICITI + lenalidomida/ dexametasona N = 321	Lenalidomida/ dexametasona N = 325
Sobrevida global ^a		
Relación de riesgo [IC del 95%]		0.77 [0.61, 0.97]
Mediana de OS en meses [IC del 95%]	43.7 [40.3, NE]	39.6 [33.3, NE]

- ^a Valor p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada por microglobulinas β₂ (<3,5 mg/L vs. ≥3,5 mg/L), número de líneas de terapia previas (1 vs. 2 o 3) y terapia inmunomoduladora previa (no vs. talidomida previa solamente vs. otras).
- ^b Criterios del Grupo Europeo para Trasplante de Sangre y Médula (*European Group for Blood and Marrow Transplantation - EBMT*).
- ^c Valor p basado en la prueba chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por microglobulinas 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).
- ^d Respuesta completa (CR) + respuesta completa rigurosa (sCR).
- ^e La interferencia de EMPLICITI en la evaluación de la proteína de mieloma en el ensayo de inmunofijación y electroforesis de proteínas en suero puede afectar la correcta clasificación de la respuesta [véase *Interacciones Medicamentosas*].
- ^f Se realizó un análisis preliminar preespecificado de la OS sobre la base de un tiempo de seguimiento mínimo de 35,4 meses.

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

Figura 1: Sobrevida libre de progresión



Nro. de pacientes en riesgo		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
E-Ld		321	279	232	195	157	128	85	42	12	1	
Ld		325	249	192	158	123	89	48	21	7		

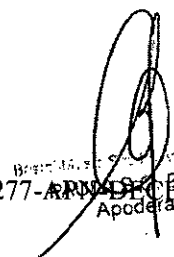
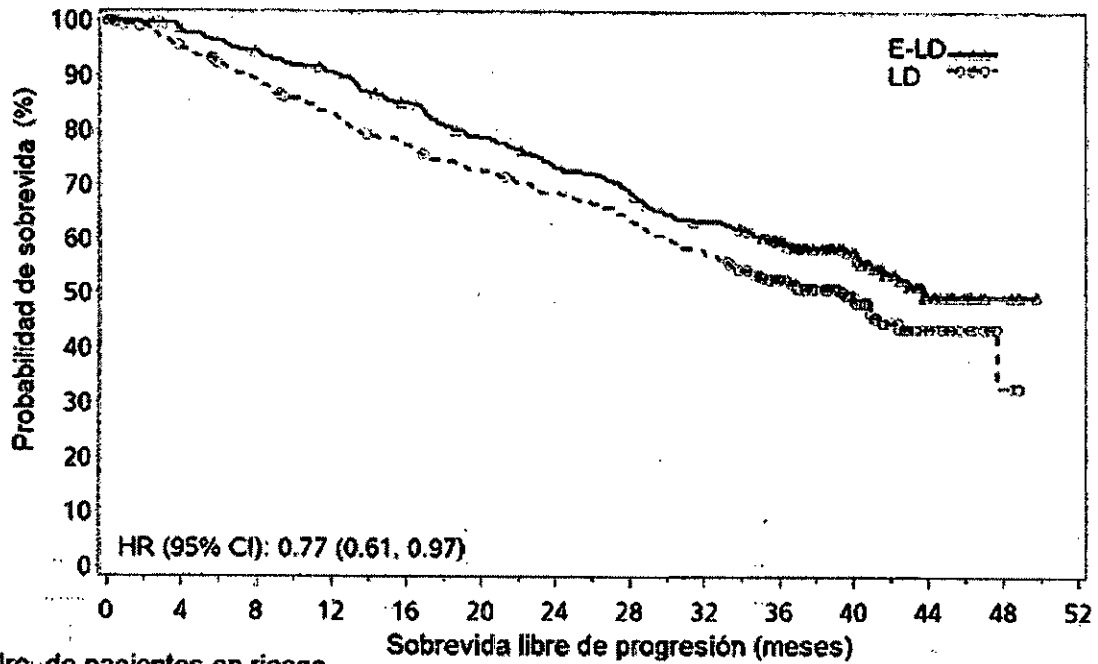

 Apoderado
 IF-2019-00666277-AR
 Apoderado
 ANMAT

Figura 2: Sobrevida global en el Estudio 1



Nro. de pacientes en riesgo

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
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	

Las tasas de PFS tras 1 y 2 años para el tratamiento con EMLICITI 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

EMLICITI (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

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

Infecciones

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

Segundos tumores primarios

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

Hepatotoxicidad

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

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

ORIGINAL 133

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

Mayo 2017

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

21

IF-2019-00666277-PA
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. EGANO
Aprobada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00666277-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Enero de 2019

Referencia: PROSP EMPPLICITI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

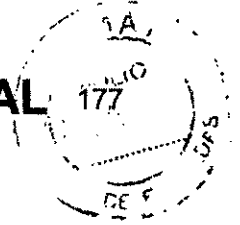
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.04 12:10:19 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.04 12:10:21 -03'00'

ORIGINAL



Proyecto de 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 llamados lenalidomida y dexametasona. Lea la **Guía del Medicamento que viene con lenalidomida**. 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 personas que han recibido de uno a tres tratamientos previos para su mieloma múltiple.

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 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 espermatozoides. Consulte a su médico para averiguar más sobre lenalidomida.**
- si está amamantando o planea amamantar a su bebé. No se sabe si EMLICITI pasa a la leche materna humana. Usted no debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con EMLICITI más lenalidomida y dexametasona.

EMPLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Información para Pacientes | BLA 761035/S-005 May 2017

1

IF-2019-00667339-AR-ND-DE-UB-RE-AMAT
PAULA S.C. EG
Autorizada

- **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 recibiré 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.
- 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
- dificultad para respirar
- escalofríos
- mareos

- erupción dérmica
- aturdimiento
- **Infecciones.** Las personas con mieloma múltiple que reciben EMPLICITI con lenalidomida 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
 - falta de aliento
 - síntomas tipo gripe
 - ardor al orinar
 - tos
 - erupción dérmica dolorosa
- **Riesgo de nuevo cáncer (malignidad).** Las personas con mieloma múltiple que reciben EMPLICITI con lenalidomida 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 incluyen:

- fatiga
- entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor ardiente en brazos o piernas
- diarrea
- dolor de garganta o congestión nasal
- fiebre
- infección del tracto respiratorio superior
- constipación
- disminución del apetito
- tos
- neumonía

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

EMPLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Información para Pacientes | BLA 761035/S-005 May 2017

ORIGINAL 180

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 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

1356360A0

Mayo 2017

EMPLICITI (ELOTUZUMAB) | Proyecto de Información para Pacientes | BLA 761035/S-005 May 2017

4

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
IF-2019-00667339-APN-DE-FC-BE-EGITTO
Aprobada ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00667339-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Enero de 2019

Referencia: INFO EMPPLICITI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117554
Date: 2019.01.04 12:12:24 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117554
Date: 2019.01.04 12:12:25 -03'00'