

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Empliciti 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Empliciti 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Empliciti 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco para injetáveis com pó contém 300 mg de elotuzumab*.

Empliciti 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco para injetáveis com pó contém 400 mg de elotuzumab.

Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de elotuzumab.

* Elotuzumab é produzido em células NS0 por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

O pó apresenta-se como um aglomerado inteiro ou fragmentado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Empliciti em combinação com lenalidomida e dexametasona é indicado para o tratamento do mieloma múltiplo em doentes adultos que receberam pelo menos uma terapêutica prévia (ver secções 4.2 e 5.1).

Empliciti é indicado em associação com pomalidomida e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas prévias incluindo lenalidomida e um inibidor do proteossoma e demonstraram progressão da doença sob a última terapêutica (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com elotuzumab tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do mieloma múltiplo.

Medicação prévia para prevenção de reações relacionadas com a perfusão (RRP)

Terá de ser administrada aos doentes a seguinte medicação prévia 45-90 minutos antes da perfusão de Empliciti (ver secção 4.4):

- Dexametasona 8 mg por via intravenosa
- Difenidramina, antagonista dos recetores H1, (25-50 mg por via oral ou por via intravenosa) ou equivalente do antagonista H1.
- Antagonista dos recetores H2: ranitidina (50 mg por via intravenosa ou 150 mg por via oral) ou equivalente do antagonista H2.
- Paracetamol (650-1000 mg por via oral).

Gestão de RRP

Se uma RRP de grau ≥ 2 ocorrer durante a administração de Empliciti, a perfusão tem de ser interrompida. Após a resolução da reação para grau ≤ 1 , Empliciti deve ser reiniciado a 0,5 ml/min e pode ser aumentado gradualmente a uma taxa de 0,5 ml/min a cada 30 minutos, conforme tolerado para a taxa à qual a RRP ocorreu. Caso não se verifiquem recorrências da RRP, a escalada de dose poderá ser considerada (ver tabelas 3 e 4).

Em doentes em que foi verificada RRP, os sinais vitais devem ser monitorizados a cada 30 minutos durante 2 horas após a finalização da perfusão de Empliciti. Caso se verifique a reocorrência de RRP, a perfusão de Empliciti tem de ser interrompida e não deve ser reiniciada nesse dia (ver secção 4.4). RRP muito graves (grau ≥ 3) podem requerer descontinuação permanente da terapêutica de Empliciti e tratamento de emergência.

Posologia para administração com lenalidomida e dexametasona

A duração de cada ciclo de tratamento é de 28 dias, ver tabela 1 para o esquema da dosagem. O tratamento deve ser continuado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose recomendada de Empliciti é de 10 mg/kg de peso corporal (pc), administrada por via intravenosa semanalmente, nos dias 1, 8, 15, e 22 para os primeiros dois ciclos de tratamento, e posteriormente a cada 2 semanas nos dias 1 e 15.

A dose recomendada de lenalidomida é de 25 mg por via oral, uma vez por dia, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias, e pelo menos 2 horas após a perfusão de Empliciti, quando administrada no mesmo dia.

A administração de dexametasona é como se segue:

- Nos dias em que Empliciti é administrado, a dexametasona deve ser administrada na dosagem de 28 mg por via oral, uma vez por dia, entre 3 e 24 horas antes de Empliciti mais 8 mg por via intravenosa, entre 45 e 90 minutos antes de Empliciti nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias.
- Nos dias em que Empliciti não é administrado mas está agendada uma dose de dexametasona (Dia 8 e 22 do ciclo 3 e de todos os ciclos subsequentes), deve ser administrada uma dose de 40 mg de dexametasona por via oral.

Tabela 1: Esquema de doses recomendadas de Empliciti em combinação com lenalidomida e dexametasona.

Ciclo	Ciclos 1 & 2 de 28 dias				Ciclos 3+ de 28 dias			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Dia do ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Medicação prévia	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti por via intravenosa (mg/kg de pc)	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomida por via oral (25 mg)	Dias 1-21				Dias 1-21			
Dexametasona por via oral (mg)	28	28	28	28	28	40	28	40
Dia do ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22

Para informação adicional relativa à lenalidomida e à dexametasona, ver o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Posologia para administração com pomalidomida e dexametasona

A duração de cada ciclo de tratamento é de 28 dias, ver tabela 2 para o esquema da dosagem. O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose recomendada de Empliciti é de 10 mg/kg de pc, administrada por via intravenosa semanalmente, nos dias 1, 8, 15, e 22 de cada ciclo de tratamento para os primeiros dois ciclos, e posteriormente 20 mg/kg de pc administrados no dia 1 de cada ciclo de tratamento daí em diante.

A dose recomendada de pomalidomida é de 4 mg por via oral, uma vez por dia, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias, e pelo menos 2 horas após a perfusão de Empliciti, quando administrada no mesmo dia.

Administração de dexametasona para adultos com ≤ 75 anos e para adultos com > 75 anos

- Nos dias em que Empliciti é administrado, os doentes com idade ≤ 75 anos a dexametasona deve ser administrada na dosagem de 28 mg, por via oral, entre 3 e 24 horas antes de Empliciti mais 8 mg por via intravenosa, entre 45 e 90 minutos antes de Empliciti e para os doentes com idade > 75 anos a dexametasona deve ser administrada na dosagem de 8 mg, por via oral, entre 3 e 24 horas antes de Empliciti mais 8 mg por via intravenosa, entre 45 e 90 minutos antes de Empliciti.
- Nos dias em que Empliciti não é administrado mas está agendada uma dose de dexametasona (Dias 8, 15 e 22 do ciclo 3 e de todos os ciclos subsequentes), administrar 40 mg por via oral aos doentes com idade ≤ 75 anos e 20 mg por via oral aos doentes com idade > 75 anos.

Tabela 2: Esquema de doses recomendadas de Empliciti em combinação com pomalidomida e dexametasona.

Ciclo	Ciclos 1 e 2 de 28 dias				Ciclos 3+ de 28 dias			
	1	8	15	22	1	8	15	22
Dia do ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Medicação prévia	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti por via intravenosa (mg/kg de pc)	10	10	10	10	20			
Pomalidomida (4 mg) por via oral	Dias 1-21				Dias 1-21			
Dexametasona (mg) por via intravenosa	8	8	8	8	8			
Dexametasona (mg) por via oral ≤ 75 anos de idade	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexametasona (mg) por via oral > 75 anos de idade	8	8	8	8	8	20	20	20
Dia do ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22

Para informação adicional relativa à pomalidomida e à dexametasona, ver o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Ver Método de administração abaixo para instruções sobre as taxas de perfusão.

Atraso da dose, interrupção, ou descontinuação

Se a dose de um medicamento no regime estiver atrasada, for interrompida, ou descontinuada, o tratamento com os outros medicamentos deve ser continuado tal como agendado. Contudo, caso a dose oral ou intravenosa de dexametasona estiver atrasada ou descontinuada, a administração de Empliciti deve ser baseada numa avaliação clínica (por exemplo, risco de hipersensibilidade) (ver secção 4.4).

Populações especiais

População idosa

Não é necessário ajuste de dose de Empliciti para doentes com idade acima dos 65 anos (ver secção 5.2). Dados de eficácia e segurança de Empliciti em doentes com idade ≥ 85 anos são muito limitados. A dose de dexametasona em combinação com pomalidomida é ajustada de acordo com a idade. Consulte Administração de dexametasona para adultos com ≤ 75 anos e para adultos com > 75 anos.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose de Empliciti em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina (CrCl) = 60 - 89 ml/min), moderado (CrCl = 30 - 59 ml/min), grave (CrCl < 30 ml/min) ou em situação de doença renal terminal em que seja necessária diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose de Empliciti em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total (BT) ≤ ao limite superior normal [LSN] e aspartato aminotransferase (AST) > LSN, ou BT 1 a 1,5 × < que o LSN e a qualquer valor de AST). Empliciti não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado (BT 1,5 a 3 × > LSN e a qualquer valor de AST) ou grave (BT 3 × > ao LSN e a qualquer valor de AST) (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Empliciti na população pediátrica para a indicação de mieloma múltiplo.

Modo de administração

Empliciti é para administração intravenosa apenas.

Taxa de perfusão para o Empliciti 10 mg/kg de pc

A administração da solução reconstituída e diluída tem de ser iniciada a uma taxa de perfusão de 0,5 ml/min. Caso a perfusão seja bem tolerada, a taxa de perfusão pode ser aumentada de forma gradual como descrito na tabela 3. A taxa de perfusão máxima não deve exceder os 5 ml/min.

Tabela 3: Taxa de perfusão para o Empliciti 10 mg/kg de pc

Ciclo 1, Dose 1		Ciclo 1, Dose 2		Ciclo 1, Dose 3 e 4 e todos os ciclos subsequentes
Intervalo de tempo	Taxa	Intervalo de tempo	Taxa	Taxa
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Continuar com esta taxa até a perfusão estar completa.

Taxa de perfusão para o Empliciti 20 mg/kg de pc

A administração da solução reconstituída e diluída tem de ser iniciada a uma taxa de perfusão de 3 ml/min. Caso a perfusão seja bem tolerada, a taxa de perfusão pode ser aumentada de forma gradual como descrito na tabela 4. A taxa de perfusão máxima não deve exceder os 5 ml/min.

Os doentes que aumentaram para 5 ml/min na dose de 10 mg/kg de pc devem reduzir a taxa para 3 ml/min na primeira perfusão de 20 mg/kg de pc.

Tabela 4: Taxa de perfusão para o Empliciti 20 mg/kg de pc

Dose 1		Dose 2 e todas as doses subsequentes
Intervalo de tempo	Taxa	Taxa
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Continuar com esta taxa até a perfusão estar completa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição de Empliciti antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O Resumo das Características do Medicamento de lenalidomida, pomalidomida e dexametasona utilizados em combinação com Empliciti tem de ser consultado antes de iniciar a terapêutica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

RRP

Foram notificadas RRP em doentes em que lhes foi administrado elotuzumab (ver secção 4.8).

A medicação prévia que consiste em dexametasona, antagonistas H1, antagonistas H2 e paracetamol, tem de ser administrada antes da perfusão de Empliciti (ver secção 4.2 - Medicação prévia). A taxa de RRP foi muito superior em doentes não pré-medicados.

Se algum dos sintomas da RRP atingir o grau ≥ 2 , a perfusão de Empliciti tem de ser interrompida e administrada terapêutica médica adequada e deverão ser instituídas medidas de suporte. Os sinais vitais devem ser monitorizados a cada 30 minutos durante 2 horas após o final da perfusão de Empliciti. Assim que a reação esteja resolvida (sintomas de grau ≤ 1), Empliciti pode ser reiniciado a uma taxa de perfusão de 0,5 ml/min. Caso não se verifique recorrência dos sintomas, a taxa de perfusão pode ser aumentada gradualmente a cada 30 minutos até um máximo de 5 ml/min (ver secção 4.2 Modo de administração).

RRP muito graves podem requerer descontinuação permanente da terapêutica com Empliciti, levando ao tratamento de emergência. Doentes com RRP ligeiras ou moderadas podem receber Empliciti com uma taxa de perfusão reduzida e monitorização cuidadosa (ver secção 4.2 Modo de administração).

Condições para a utilização de medicamentos utilizados com Empliciti

Empliciti é utilizado em combinação com outros medicamentos; deste modo, as condições para utilização destes medicamentos aplicam-se também à terapêutica de combinação. O Resumo das Características do Medicamento de todos os medicamentos utilizados em combinação com Empliciti tem de ser consultado antes de iniciar a terapêutica.

Infeções

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo, a incidência de todas as infeções, incluindo a pneumonia, foi mais elevada em doentes tratados com Empliciti (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados e as infeções devem ser controladas com tratamento *standard*.

Segundas neoplasias malignas primárias (SNMPs)

Em ensaios clínicos de doentes com mieloma múltiplo em que foi comparado Empliciti em combinação com o tratamento com lenalidomida e dexametasona e o tratamento com dexametasona (CA204004), a incidência de SNMPs, e especificamente de tumores sólidos e de cancro da pele não-melanoma, foi superior em doentes tratados com Empliciti (ver secção 4.8). As SNMPs são conhecidas por estarem associadas à exposição à lenalidomida, tendo sido estendida para doentes a serem tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona vs. lenalidomida e dexametasona. A taxa de neoplasias malignas hematológicas foi igual entre os dois braços de tratamento. Os doentes devem ser monitorizados em relação ao desenvolvimento de SNMPs.

Excipientes

Este medicamento contém 3,92 mg de sódio por frasco para injetáveis de 300 mg ou 5,23 mg de sódio por frasco para injetáveis de 400 mg, o que é equivalente a 0,2% ou 0,3%, respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética. Empliciti, como anticorpo monoclonal humanizado, não é expectável que seja metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, não se antecipando que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética de Empliciti.

Empliciti pode ser detetado na eletroforese de proteínas séricas (EPS) e em ensaios de imunofixação sérica em doentes com mieloma, podendo interferir com a classificação correta da resposta. A presença de elotuzumab sérico em doentes pode causar um pico pequeno na região gama precoce na EPS que é a IgGκ na imunofixação sérica. Esta interferência pode impactar a determinação da resposta completa e a possível recaída de resposta completa em doentes com proteína IgG kapa do mieloma. No caso de deteção de picos adicionais na imunofixação sérica, deve ser excluída a possibilidade de gamopatia biclonal.

O Resumo das Características do Medicamento de lenalidomida, pomalidomida e dexametasona utilizados em combinação com Empliciti tem de ser consultado antes de iniciar a terapêutica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres.

Empliciti não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que a condição clínica da mulher requeira tratamento com elotuzumab. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante e por 120 dias após o tratamento.

Os doentes masculinos devem utilizar medidas de contraceção eficazes durante e nos 180 dias seguidos ao tratamento caso a sua parceira esteja grávida ou com potencial para engravidar e não utilize contraceção eficaz.

Gravidez

Não existe experiência humana com elotuzumab durante a gravidez. Elotuzumab será administrado em combinação com lenalidomida, a qual é contraindicada durante a gravidez. Não são apresentados dados de animais relativos ao efeito de toxicidade na reprodução devido à ausência de um modelo animal adequado. Empliciti não deve ser utilizado em mulheres grávidas, a menos que a condição clínica da mulher requeira tratamento com elotuzumab.

O Resumo das Características do Medicamento de todos os medicamentos utilizados em combinação com Empliciti tem de ser consultado antes de iniciar a terapêutica. Quando Empliciti é utilizado com lenalidomida ou pomalidomida existe um risco de dano fetal, incluindo graves defeitos congénitos fatais associados a estes compostos e a necessidade de seguir requisitos para evitar a gravidez, incluindo testes e contraceção. A lenalidomida e a pomalidomida estão presentes no sangue e no esperma de doentes a receber o medicamento. Consultar o Resumo das Características do Medicamento sobre os requisitos relativos à contraceção devido à presença e transmissão através do esperma e para detalhes adicionais. Os doentes a receberem Empliciti em combinação com lenalidomida ou pomalidomida devem aderir ao programa de lenalidomida ou pomalidomida de prevenção da gravidez, respetivamente.

Amamentação

Não é expectável que elotuzumab seja excretado no leite materno. Elotuzumab será administrado em combinação com lenalidomida ou pomalidomida e a amamentação deverá ser interrompida devido ao uso de lenalidomida ou pomalidomida.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do elotuzumab na fertilidade. Consequentemente, o efeito de elotuzumab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base na notificação de reações adversas, não é expectável que Empliciti influencie a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes que apresentem RRP devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança de elotuzumab foram avaliados com base em 682 doentes com mieloma múltiplo tratados com elotuzumab em combinação com lenalidomida e dexametasona (451 doentes), bortezomib e dexametasona (103 doentes), ou pomalidomida e dexametasona (128 doentes) agrupados em 8 ensaios clínicos. A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2).

A reação adversa mais grave que poderá ocorrer durante o tratamento com elotuzumab é a pneumonia.

As reações adversas mais comuns (que ocorrem em > 10% dos doentes) com o tratamento com elotuzumab foram as RRP, herpes zoster, nasofaringite, tosse, pneumonia, infeções do trato respiratório superior, linfopenia e diminuição do peso.

Lista tabelar de reações adversas

Reações adversas notificadas em 682 doentes com mieloma múltiplo que foram tratados com elotuzumab em 8 ensaios clínicos estão apresentadas na tabela 5.

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com Empliciti

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência global	Frequência de grau 3/4
<i>Infeções e infestações</i>	Pneumonia ^a	Muito frequentes	Frequentes
	Herpes zoster ^b	Frequentes	Pouco frequentes
	Infeção do trato respiratório superior	Muito frequentes	Frequentes
	Nasofaringite	Muito frequentes	Desconhecido
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Linfopenia ^c	Muito frequentes	Frequentes
	Leucopenia	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Reação anafilática	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Hipersensibilidade	Frequentes	Pouco frequentes
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Alterações do humor	Frequentes	Desconhecido
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Dor de cabeça	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Hipoestesia	Frequentes	Pouco frequentes
<i>Vasculopatias</i>	Trombose venosa profunda	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Tosse ^d	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Dor orofaríngea	Frequentes	Desconhecido
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Diarreia	Muito frequentes	Frequentes
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Suores noturnos	Frequentes	Desconhecido

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência global	Frequência de grau 3/4
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Dor no peito	Frequentes	Frequentes
	Fadiga	Muito frequentes	Frequentes
	Pirexia	Muito frequentes	Frequentes
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Perda de peso	Muito frequentes	Pouco frequentes
<i>Lesões, intoxicações e complicações processuais</i>	Reação à perfusão	Frequentes	Pouco frequentes

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

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

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

^d O termo tosse inclui os seguintes termos: tosse, tosse produtiva, e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

As taxas ajustadas de exposição para reações adversas (todos os graus e grau 3/4) no CA204004, um ensaio clínico em doentes com mieloma múltiplo que compara Empliciti combinado com o tratamento com lenalidomida e dexametasona (N = 318) e o tratamento de lenalidomida e dexametasona (N = 317), está representado na tabela 6.

Tabela 6: CA204004 Taxas ajustadas de exposição para reações adversas para doentes tratados com Empliciti versus doentes tratados com lenalidomida e dexametasona [inclui múltiplas ocorrências em todos os doentes tratados]

Reação adversa	Empliciti + Lenalidomida e Dexametasona N = 318				Lenalidomida e Dexametasona N = 317			
	Todos os graus		Grau 3/4		Todos os graus		Grau 3/4	
	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de inci- dência/100 doen- tes-ano)
Diarreia	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pirexia	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Fadiga	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Tosse ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofaringite	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infeção do trato respiratório superior	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Linfopenia ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Dor de cabeça	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonia ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leucopenia	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Herpes zoster ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Dor orofaríngea	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Perda de peso	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Suores noturnos	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-

Reação adversa	Empliciti + Lenalidomida e Dexametasona N = 318				Lenalidomida e Dexametasona N = 317			
	Todos os graus		Grau 3/4		Todos os graus		Grau 3/4	
	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)
Dor no peito	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Trombose venosa profunda	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hipoestesia	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Alterações do humor	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Hipersensibilidade	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a O termo tosse inclui os seguintes termos: tosse, tosse produtiva, e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

^b O termo linfopenia inclui os seguintes termos: linfopenia e decréscimo da contagem de linfócitos.

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

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

As taxas ajustadas de exposição para reações adversas (todos os graus e grau 3/4) no CA204125, um ensaio clínico em doentes com mieloma múltiplo que compara Empliciti combinado com o tratamento com pomalidomida e dexametasona (N = 60) e o tratamento de pomalidomida e dexametasona (N = 55), está representado na tabela 7.

Tabela 7: CA204125 Taxas ajustadas de exposição para reações adversas para doentes tratados com Empliciti versus doentes tratados com pomalidomida e dexametasona [inclui múltiplas ocorrências em todos os doentes tratados]

Reação adversa	Empliciti + Pomalidomida e Dexametasona N = 60				Pomalidomida e Dexametasona N = 55			
	Todos os graus		Graus 3/4		Todos os graus		Graus 3/4	
	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)	Contagem do acontecimento	Taxa (taxa de incidência/100 doentes-ano)
Tosse ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaringite	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infeção do trato respiratório superior	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leucopenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Linfopenia ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonia ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-

	Empliciti + Pomalidomida e Dexametasona N = 60				Pomalidomida e Dexametasona N = 55			
	Todos os graus		Graus 3/4		Todos os graus		Graus 3/4	
Reação adversa	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)	Conta- gem do aconte- cimento	Taxa (taxa de incidên- cia/100 do- entes-ano)
Reação à perfusão	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Dor no peito	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Suores noturnos	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hipoestesia	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Alterações do humor	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a O termo tosse inclui os seguintes termos: tosse, tosse produtiva, e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

^b O termo linfopenia inclui os seguintes termos: linfopenia e decréscimo da contagem de linfócitos.

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

^d O termo herpes zoster é um agrupamento dos seguintes termos: herpes zoster, herpes oral, infeção pelo vírus herpes e herpes zoster oftálmico.

Descrição de reações adversas selecionadas

RRP

Nos ensaios clínicos de doentes com mieloma múltiplo, as RRP foram notificadas em aproximadamente 10% dos doentes pré-medicados tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona (N = 318) e 3% dos doentes pré-medicados tratados com Empliciti combinado com pomalidomida e dexametasona (N = 60) (ver secção 4.4). A taxa de RRP ligeiras a moderadas foi > 50% em doentes não pré-medicados. Todas as RRP notificadas foram de grau ≤ 3. RRP de grau 3 ocorreram em 1% dos doentes. No estudo CA204004, os sintomas mais comuns associados à RRP incluíram febre, arrepios e hipertensão. Cinco por cento (5%) dos doentes necessitaram de interromper a administração de Empliciti por uma mediana de 25 minutos devido a RRP, e 1% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a reações à perfusão. Dos doentes em que se verificou RRP, 70% (23/33) tiveram a reação durante a primeira dose. No estudo CA204125, todas as RRP reportadas ocorreram durante o primeiro ciclo de tratamento e foram de Grau ≤ 2.

Infeções

A incidência de infeções, incluindo pneumonia, foi superior no tratamento com Empliciti comparativamente como braço controlo (ver secção 4.4). Num ensaio clínico de doentes com mieloma múltiplo (CA204004), as infeções foram notificadas em 81,4% dos doentes no braço do Empliciti em combinação com lenalidomida e dexametasona (N = 318) e 74,4% no braço de lenalidomida e dexametasona (N = 317). Foram verificadas infeções de grau 3-4 em 28% e 24,3% dos doentes tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona, e lenalidomida e dexametasona, respetivamente. As infeções fatais foram raras e foram notificadas em 2,5% dos doentes tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona e em 2,2% dos doentes tratados com lenalidomida e dexametasona. A incidência de pneumonia foi superior no braço de Empliciti combinado com lenalidomida comparativamente com o braço de lenalidomida e dexametasona, notificada a 15,1% vs. 11,7% com um resultado fatal em 0,6% vs. 0%, respetivamente.

Num ensaio clínico de doentes com mieloma múltiplo (CA204125), as infeções foram notificadas em 65% dos doentes no braço do Empliciti em combinação com pomalidomida e dexametasona (N = 60) e 65,5% no braço de pomalidomida e dexametasona (N = 55). Foram observadas infeções de grau 3-4 em 13,3% e 21,8% dos doentes tratados com Empliciti combinado com pomalidomida e

dexametasona, e com pomalidomida e dexametasona, respetivamente. As infeções fatais (i.e. infeções de Grau 5) foram notificadas em 5% dos doentes tratados com Empliciti em combinação com pomalidomida e dexametasona e em 3,6% dos doentes tratados com pomalidomida e dexametasona.

SNMPs

A incidência de SNMPs foi superior no tratamento com Empliciti comparativamente com o braço controlo (ver secção 4.4) No ensaio clínico de doentes com mieloma múltiplo (CA204004), SNMPs invasivas foram observadas em 6,9% dos doentes tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona (N = 318) e 4,1% dos doentes tratados com lenalidomida e dexametasona (N = 317). As SNMPs são conhecidas por estarem associadas à exposição à lenalidomida, tendo sido estendida para doentes a serem tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona vs. lenalidomida e dexametasona. A taxa de neoplasias malignas hematológicas foi igual entre os dois braços de tratamento (1,6%). Foram notificados tumores sólidos em 2,5% e 1,9% dos doentes tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona e lenalidomida e dexametasona, respetivamente. Foi notificado cancro da pele não-melanoma em 3,1% e 1,6% dos doentes tratados com Empliciti combinado com lenalidomida e dexametasona e lenalidomida e dexametasona, respetivamente.

Não foram notificados acontecimentos de SNMP no braço do estudo dos doentes tratados com Empliciti combinado com pomalidomida e dexametasona (N = 60) e 1 (1,8%) no braço dos doentes tratados com pomalidomida e dexametasona (N = 55) no estudo CA204125.

Trombose venosa profunda

Num ensaio clínico de doentes com mieloma múltiplo (CA204004), foram notificados episódios de trombose venosa profunda em 7,2% dos doentes tratados com Empliciti em associação com lenalidomida e dexametasona (N = 318) e em 3,8% dos doentes tratados com lenalidomida e dexametasona (N = 317). Entre os doentes tratados com aspirina, foram notificados episódios de trombose venosa profunda em 4,1% dos doentes tratados com Empliciti em associação com lenalidomida e dexametasona (E-Ld) e em 1,4% dos doentes tratados com lenalidomida e dexametasona (Ld). As taxas de episódios de trombose venosa profunda observadas entre os braços de tratamento foram semelhantes entre os doentes que receberam profilaxia com heparina de baixo peso molecular (2,2% em ambos os braços de tratamento), e para os doentes que receberam antagonistas da vitamina K as taxas foram de 0% para os doentes tratados com E-Ld e 6,7% para os doentes tratados com Ld.

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade com Empliciti. Dos 390 doentes em quatro ensaios clínicos que foram tratados com Empliciti e avaliados quanto à presença de anticorpos antifármacos, 72 doentes (18,5%) foram positivos para anticorpos antifármacos emergentes com o tratamento através de um ensaio eletroquimioluminescente (ECL). Foram detetados anticorpos neutralizadores em 19 dos 299 doentes no CA204004. Na maioria dos doentes, a imunogenicidade ocorreu no início do tratamento foi transitória e a resolução ocorreu entre 2 a 4 meses. Não existiu evidência causal clara dos perfis alterados de farmacocinética, eficácia ou toxicidade, com o desenvolvimento de anticorpo anti-fármaco baseado na análise da população farmacocinética e nas análises de resposta à exposição.

Dos 53 doentes no CA204125 tratados com Empliciti e avaliados quanto à presença de anticorpos antifármaco, 19 doentes (36%) foram positivos, dos quais 1 doente foi positivo persistente, para anticorpos antifármacos emergentes com o tratamento através de um ensaio eletroquimioluminescente (ECL). Nestes 19 doentes, os anticorpos antifármacos ocorreram nos primeiros 2 meses do início do tratamento com Empliciti. Em 18 (95%) destes 19 doentes, a resolução dos anticorpos antifármacos ocorreu entre 2 a 3 meses. Foram detetados anticorpos neutralizantes em 2 dos 53 doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Num doente foi notificada a sobredosagem com 23,3 mg/kg de pc de elotuzumab em combinação com lenalidomida e dexametasona. O doente não teve sintomas, não necessitou de nenhum tratamento para a sobredosagem, e foi capaz de continuar a terapêutica com elotuzumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, e conjugados anticorpo fármaco, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco. Código ATC: L01FX08.

Mecanismo de ação

Elotuzumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1, imunoestimulador, que atinge especificamente a proteína membro 7 da família da molécula de sinalização de ativação do linfócito (SLAMF7). A SLAMF7 é altamente expressa em células de mieloma múltiplo independentemente das anomalias citogenéticas. A SLAMF7 é também expressa em células *natural killer* (NK), células normais de plasma, e outras células do sistema imunitário, incluindo alguns subconjuntos de células T, monócitos, células B, macrófagos, e CDp (células dendríticas plasmocitóides), mas não é detetada em tecidos sólidos normais ou em células hematopoiéticas.

Elotuzumab ativa diretamente células *natural killer* através das vias SLAMF7 e dos recetores Fc induzindo a actividade antimieloma *in vitro*. Elotuzumab também tem como alvo a SLAMF7 nas células do mieloma e através de interações com receptores Fc em células imunitárias específicas, promove a morte das células de mieloma através da citotoxicidade celular dependente de anticorpos mediada por células NK (CCDA) e fagocitose celular dependente de anticorpos mediada por macrófagos (FCDA). Em modelos não clínicos, elotuzumab demonstrou actividade sinérgica quando combinado com pomalidomida ou bortezomib.

Eficácia e segurança clínicas

Empliciti em combinação com lenalidomida e dexametasona (CA204004)

O CA204004 é um estudo aleatorizado, sem ocultação, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de Empliciti (elotuzumab) em combinação com lenalidomida e dexametasona (E-Ld) em doentes com mieloma múltiplo que receberam uma a três terapêuticas prévias. Todos os doentes tinham documentada progressão após a sua terapêutica mais recente. Doentes refratários à lenalidomida foram excluídos e 6% dos doentes tiveram tratamento prévio com lenalidomida. Os doentes tinham que recuperar após transplante por um mínimo de 12 semanas desde o transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), e 16 semanas para o transplante alogénico de CPH. Doentes com amiloidose cardíaca ou leucemia das células plasmáticas foram excluídos deste estudo.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados numa proporção de 1:1 de modo a receberem tanto Empliciti em combinação com lenalidomida e dexametasona como lenalidomida e dexametasona (Ld). O tratamento foi administrado em ciclos de 4 semanas até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Elotuzumab 10 mg/kg de pc foi administrado intravenosamente em cada semana para os primeiros 2 ciclos e posteriormente a cada 2 semanas. Antes da perfusão de Empliciti, foi administrada dexametasona como uma dose dividida: uma dose oral de 28 mg e uma dose intravenosa de 8 mg. No grupo de controlo e nas semanas sem Empliciti, foi administrada a dose de 40 mg de dexametasona como uma dose individual semanal. Lenalidomida 25 mg foi administrada oralmente uma vez por dia

durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo. A avaliação da resposta do tumor foi efetuada a cada 4 semanas.

Um total de 646 doentes foram aleatorizados para receberem tratamento: 321 de Emlipiciti em combinação com lenalidomida e dexametasona e 325 de lenalidomida com dexametasona.

As características no basal estavam bem equilibradas entre os grupos de tratamento. A mediana de idades foi de 66 anos (intervalo 37 a 91); 57% dos doentes tinham mais de 65 anos; 60% dos doentes eram do sexo masculino; os doentes caucasianos constituíam 84% da população do estudo, os asiáticos 10% e a raça negra 4%. O Estadio *International Staging System* (ISS) foi I em 43%, II em 32% e III em 21% dos doentes. As categorias de elevado risco citogenético da deleção 17p e da translocação (4;14), estavam presentes em 32% e em 9% dos doentes, respetivamente. O número mediano de terapêuticas prévias foi 2. Trinta e cinco por cento (35%) dos doentes eram refratários (progressão durante ou dentro dos 60 dias da última terapêutica) e 65% tiveram recidiva (progressão depois dos 60 dias da última terapêutica). As terapêuticas prévias incluíram o transplante (55%), bortezomib (70%), melfalano (65%), talidomida (48%) e lenalidomida (6%).

O parâmetro de avaliação primário deste estudo, a sobrevivência livre de progressão (PFS = *progression-free survival*), tal como avaliado pela taxa de risco (Taxa de risco (*Hazard Ratio*)), e pela taxa de resposta global (ORR = *overall response rate*) foram determinados com base na avaliação efetuada por um Comité de Revisão Independente (CRI) oculto. Os resultados de eficácia são representados na tabela 8 e na figura 1. O número mediano de ciclos de tratamento foi 19 para o braço do Emlipiciti e 14 para o braço de comparação.

A sobrevivência global (OS) foi um objetivo secundário com a análise final pré-planeada da OS para ocorrer depois de, pelo menos, 427 deaths.

Tabela 8: Resultados de eficácia para o CA204004

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
PFS (ITT)		
Taxa de risco (<i>Hazard Ratio</i>) [IC 97,61%]	0,68 [0,55; 0,85]	
Valor-p pelo teste de <i>log-rank</i> estratificado ^a	0,0001	
Taxa de PFS a 1-ano (%) [IC 95%]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
Taxa de PFS a 2-anos (%) [IC 95%]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
Taxa de PFS a 3-anos (%) ^b [IC 95%]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Mediana da PFS em meses [IC 95%]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Resposta		
taxa de resposta global (ORR) ^c n (%) [IC 95%]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
valor-p ^d	0,0002	
Resposta completa (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Muito boa resposta parcial (MBRP) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Resposta parcial (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Resposta combinada (CR+sCR+MBRP) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)

	E-Ld N = 321	Ld N = 325
Sobrevivência global^g		
Taxa de risco (<i>Hazard Ratio</i>) [IC 95,4%]	0,82 [0,68; 1,00]	
Valor-p pelo teste de <i>log-rank</i> estratificado	0,0408 ^h	
Mediana da OS em meses [IC 95%]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]

^a valor-p pelo teste *log-rank* estratificado pelas B2-microglobulinas (< 3,5 mg/l *versus* ≥ 3,5 mg/l), número de linhas de terapêuticas prévias (1 *versus* 2 ou 3), e terapêutica imunomoduladora prévia (ausência *versus* talidomida prévia apenas *versus* outras).

^b Foi efetuada uma análise pré-especificada para uma taxa de PFS de 3 anos com base no tempo mínimo de seguimento de 33 meses.

^c Critério do *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*

^d valor-p pelo teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelas B2-microglobulinas (< 3,5 mg/l *versus* ≥ 3,5 mg/l), número de linhas de terapêuticas prévias (1 *versus* 2 ou 3), e terapêutica imunomoduladora prévia (ausência *versus* talidomida prévia apenas *versus* outras).

^e Resposta completa (CR = *complete response*) + resposta completa restrita (sCR = *stringent complete response*).

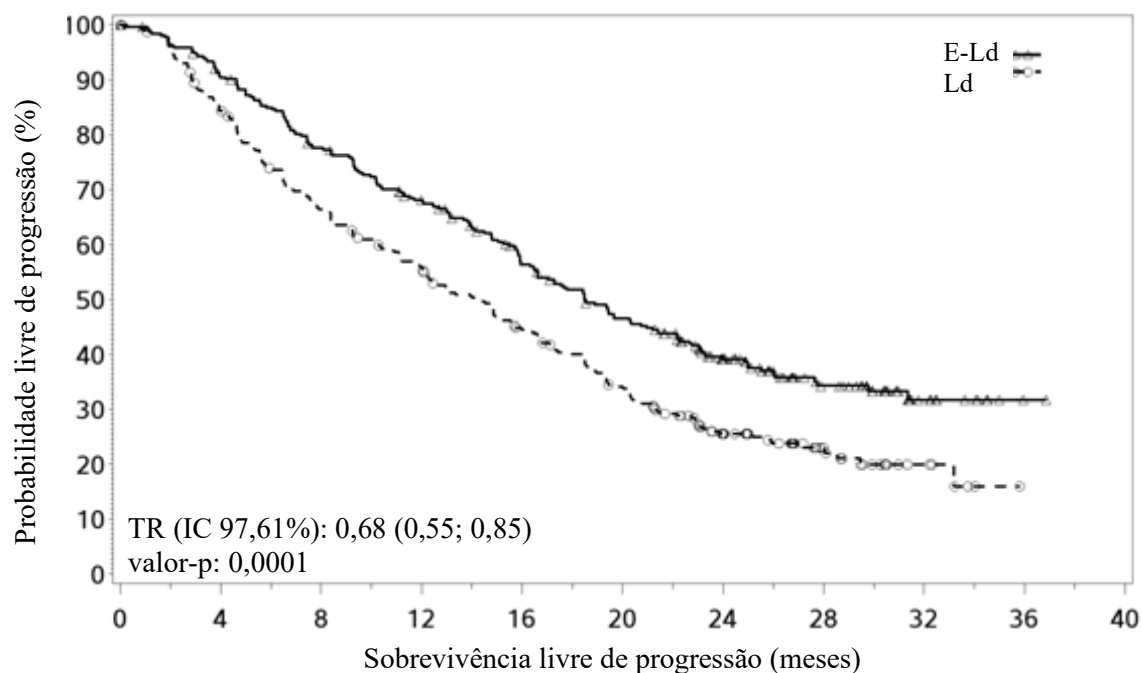
^f Taxas de resposta completa no grupo de Emlipiciti podem ser subestimadas devido à interferência do anticorpo monoclonal elotuzumab com o ensaio de imunofixação e o ensaio de eletroforese de proteínas séricas.

^g Foi efetuada uma análise final pré-especificada para a OS com base em, pelo menos, 427 mortes com um tempo mínimo de monitorização de 70,6 meses.

^h A análise final da OS cumpriu com o limite especificado pelo protocolo para a significância estatística ($p \leq 0,046$).

IC: Intervalo de confiança

Figura 1: Sobrevivência livre de progressão do CA204004



Número de doentes em risco	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7	

As melhorias observadas na PFS foram consistentes entre os doentes, independentemente da idade (< 65 *versus* ≥ 65), estado de risco, presença ou ausência das categorias citogenéticas deleção 17p ou translocação (4;14), estadio ISS, número de terapêuticas prévias, exposição prévia a imunomoduladores, exposição prévia a bortezomib, estado de recidiva ou refratário, ou função renal tal como apresentado na Tabela 9.

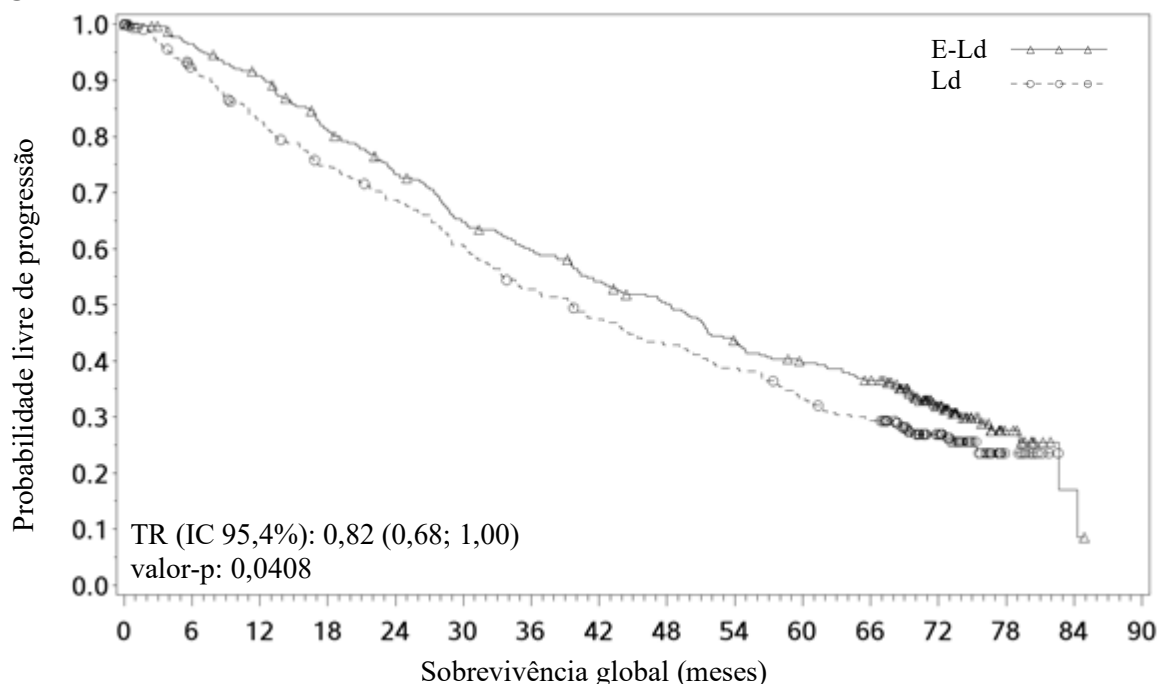
Tabela 9: Estudos de eficácia para os subgrupos do CA204004

Descrição do subgrupo	E-Ld	Ld	Taxa de risco (Hazard Ratio) [IC 95%]
	N = 321	N = 325	
	Mediana da PFS em meses [IC 95%]	Mediana da PFS em meses [IC 95%]	
Idade			
< 65 anos	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
≥ 65 anos	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
Factores de risco			
Risco elevado	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Risco padrão	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
Categoria citogenética			
Presença da deleção 17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Ausência da deleção 17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Presença da translocação t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Ausência da translocação t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
Estádio ISS			
I	22,2 [17,8; 31,3]	16,4 [14,5; 18,6]	0,61 [0,45; 0,83]
II	15,9 [9,5; 23,1]	12,9 [11,1; 18,5]	0,83 [0,60; 1,16]
III	14,0 [9,3; 17,3]	7,4 [5,6; 11,7]	0,70 [0,48; 1,04]
Terapêuticas prévias			
Linhas das terapêuticas prévias = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Linhas das terapêuticas prévias = 2 ou 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Exposição prévia a talidomida	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Sem imunomodulador prévio exposição	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Exposição prévia a bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Sem exposição prévia a bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
Resposta à terapêutica			
Recidiva	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refratária	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
Função renal			
CrCl < 60 ml/min no basal	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
CrCl ≥ 60 ml/min no basal	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

As taxas a 1-, 2-, 3-, 4- e 5- anos da sobrevivência global para o Emlipicti em combinação com a lenalidomida e a terapêutica com dexametasona foram 91%, 73%, 60%, 50% e 40% respetivamente, quando comparadas com 83%, 69%, 53%, 43% e 33% respetivamente, para a terapêutica com lenalidomida e dexametasona (ver Figura 2).

A análise final pré-planeada da OS foi realizada após 212 mortes no braço de E-Ld e 225 mortes no braço de Ld. O tempo mínimo de monitorização foi de 70,6 meses. Foi observada uma vantagem estatisticamente significativa na OS em doentes no braço de E-Ld em comparação com os doentes no braço de Ld. A OS mediana no braço de E-Ld foi de 48,30 meses, em comparação com 39,62 meses no braço de Ld. Os doentes no braço de E-Ld tiveram uma redução de 18% no risco de morte em comparação com os do braço de Ld (TR = 0,82; IC 95,4%: 0,68; 1,00; valor-p = 0,0408). Ver Tabela 8 e Figura 2.

Figura 2: Sobrevivência global do CA204004



Número de doentes em risco

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

Empliciti em combinação com pomalidomida e dexametasona (CA204125)

O CA204125 é um estudo aleatorizado, sem ocultação, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de Empliciti em combinação com pomalidomida e dexametasona (E-Pd) em doentes com mieloma múltiplo refratário ou recidivante e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas prévias, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteossoma (IP) e demonstraram progressão da doença em ou dentro de 60 dias da última terapêutica. Os doentes eram refratários se tivessem progredido em ou dentro de 60 dias do tratamento com lenalidomida e um IP e em ou dentro de 60 dias do seu último tratamento, ou recidivantes e refratários se tivessem obtido pelo menos uma resposta parcial ao tratamento anterior com lenalidomida e um IP, mas tivessem progredido em 6 meses e desenvolvido doença progressiva em ou dentro de 60 dias após completar o seu último tratamento. Os doentes com neuropatia periférica de Grau 2 ou superior foram excluídos dos ensaios clínicos com E-Pd.

Um total de 117 doentes foram aleatorizados numa proporção de 1: 1 para receber tratamento: 60 para elotuzumab em combinação com pomalidomida e dexametasona (E-Pd) e 57 para pomalidomida e dexametasona (Pd). O tratamento foi administrado em ciclos de 4 semanas (ciclo de 28 dias) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Elotuzumab 10 mg/kg de pc foi administrado por via intravenosa em cada semana para os primeiros 2 ciclos e posteriormente 20 mg/kg de pc a cada 4 semanas.

A dexametasona foi administrada nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo. Nas semanas de perfusão de Empliciti, a dexametasona foi administrada antes de Empliciti como uma dose dividida: indivíduos ≤ 75 anos uma dose oral de 28 mg e uma dose intravenosa de 8 mg, e em indivíduos com > 75 anos uma dose oral de 8 mg e uma dose intravenosa de 8 mg. Nas semanas sem perfusão de Empliciti e no grupo de controle, a dexametasona foi administrada em indivíduos com ≤ 75 anos como uma dose oral de 40 mg e em indivíduos > 75 anos como uma dose oral de 20 mg de dexametasona. A avaliação da resposta do tumor foi efetuada a cada 4 semanas.

As características demográficas e basais foram equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi de 67 anos (intervalo de 36 a 81); 62% dos doentes tinham mais de 65 anos; 57% dos doentes eram do sexo masculino; os doentes caucasianos constituíam 77% da população do estudo, os asiáticos 21% e a raça negra 1%. O Estadio *International Staging System* (ISS) foi I em 50%, II em 38% e III em 12% dos doentes. As anomalias cromossômicas determinadas pelo FISH da del(17p), t(4;14) e t(14;16) estavam presentes em 5%, 11% e 7% dos doentes, respetivamente. Onze (9,4%) doentes tinham mieloma de alto risco. O número mediano de terapêuticas prévias foi 3. Oitenta e sete por cento (87%) dos doentes eram refratários à lenalidomida, 80% refratários ao IP e 70% eram refratários à lenalidomida e ao IP. As terapêuticas prévias incluíram transplante de células estaminais (55%), bortezomib (100%), lenalidomida (99%), ciclofosfamida (66%), melfalano (63%), carfilzomib (21%), ixazomib (6%) e daratumumab (3%).

O número mediano de ciclos de tratamento foi 9 para o braço E-Pd e 5 para o braço Pd. O objetivo principal avaliado pelo investigador foi a PFS pelos critérios modificados do *International Myeloma Working Group* (IMWG). A mediana da PFS por ITT foi de 10,25 meses (IC 95%: 5,59; não estimado (NE)) no braço de E-Pd e 4,67 meses (IC 95%: 2,83; 7,16) no braço de Pd. A PFS e ORR também foram avaliados pelo CRI.

Os resultados da PFS por investigador e CRI estão resumidos na Tabela 10 (acompanhamento mínimo de 9,1 meses). A curva de Kaplan-Meier para PFS por investigador é fornecida na Figura 3.

Tabela 10: Sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global do CA204125

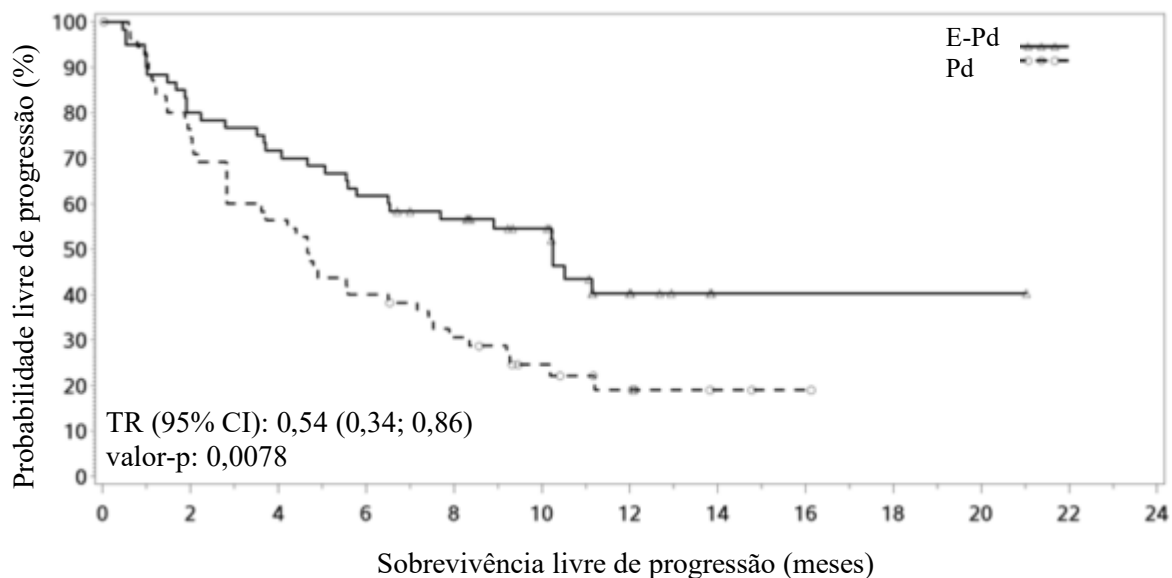
	Avaliação do investigador		CRI Avaliado ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Hazard Ratio [IC 95%]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Valor-p pelo teste de <i>log-rank</i> estratificado ^a	0,0078		0,0043	
Mediana da PFS em meses [IC 95%]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Resposta				
taxa de resposta global (ORR) ^b n (%) [IC 95%]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
valor-p ^c	0,0029		0,0002	
Resposta completa (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Muito boa resposta parcial (MBRP) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Resposta parcial (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Resposta combinada (CR+sCR+MBRP) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a Valor-p pelo teste *log-rank* estratificado o estadio da doença no início do estudo (Sistema Internacional de Estadiamento I-II vs III) e número de linhas terapêuticas prévias (2-3 vs ≥ 4) na aleatorização

^b critérios modificados do *International Myeloma Working Group* (IMWG).

- c Valor-p pelo teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado o estadiu da doença no início do estudo (Sistema Internacional de Estadiamento I-II vs III) e número de linhas terapêuticas prévias (2-3 vs ≥ 4) na aleatorizao.
- d Resposta completa (CR) + resposta completa restrita (sCR).
- e Taxas de resposta completa no grupo de Efficiti podem ser subestimadas devido  interferência do anticorpo monoclonal elotuzumab com o ensaio de imunofixao e o ensaio de eletroforese de proteínas séricas.
- f A avaliao do CRI foi realizada post-hoc. NE: Não estimado

Figura 3: CA204125 Sobrevivência livre de progressão pelo investigador



Número de doentes em risco

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

A avaliao da PFS ITT foi avaliada pelo investigador em vários subgrupos incluindo idade (< 65 versus ≥ 65), raça, estadiu ISS, terapêuticas prévias, transplante, categoria de risco, status ECOG, depurao de creatinina e anormalidades citogenéticas. Independentemente do subgrupo avaliado, a PFS foi geralmente consistente com o foi observado na populao ITT para os grupos de tratamento. No entanto, os resultados devem ser avaliados com precauo pois a avaliao da consistência do efeito dentro dos diferentes subgrupos foi prejudicada pelo número muito limitado de doentes incluídos nos diferentes subgrupos.

A sobrevivência global (OS) foi um objetivo principal secundário chave. Foi realizada uma análise final pr-planeada da OS após a ocorrência de, pelo menos, 78 mortes. O tempo mínimo de monitorizao foi de 45,0 meses. Os resultados da OS na análise final alcançaram significância estatística. Foi observada uma OS significativamente mais longa em doentes no braço de E-Pd em comparao com os doentes no braço de Pd (TR = 0,59; IC 95%: 0,37; 0,93; valor-p 0,0217), o que representa uma reduo de 41% no risco de morte. Os resultados de eficácia são representados na tabela 11 e na figura 4.

Tabela 11: Resultados de sobrevivência global do CA204125

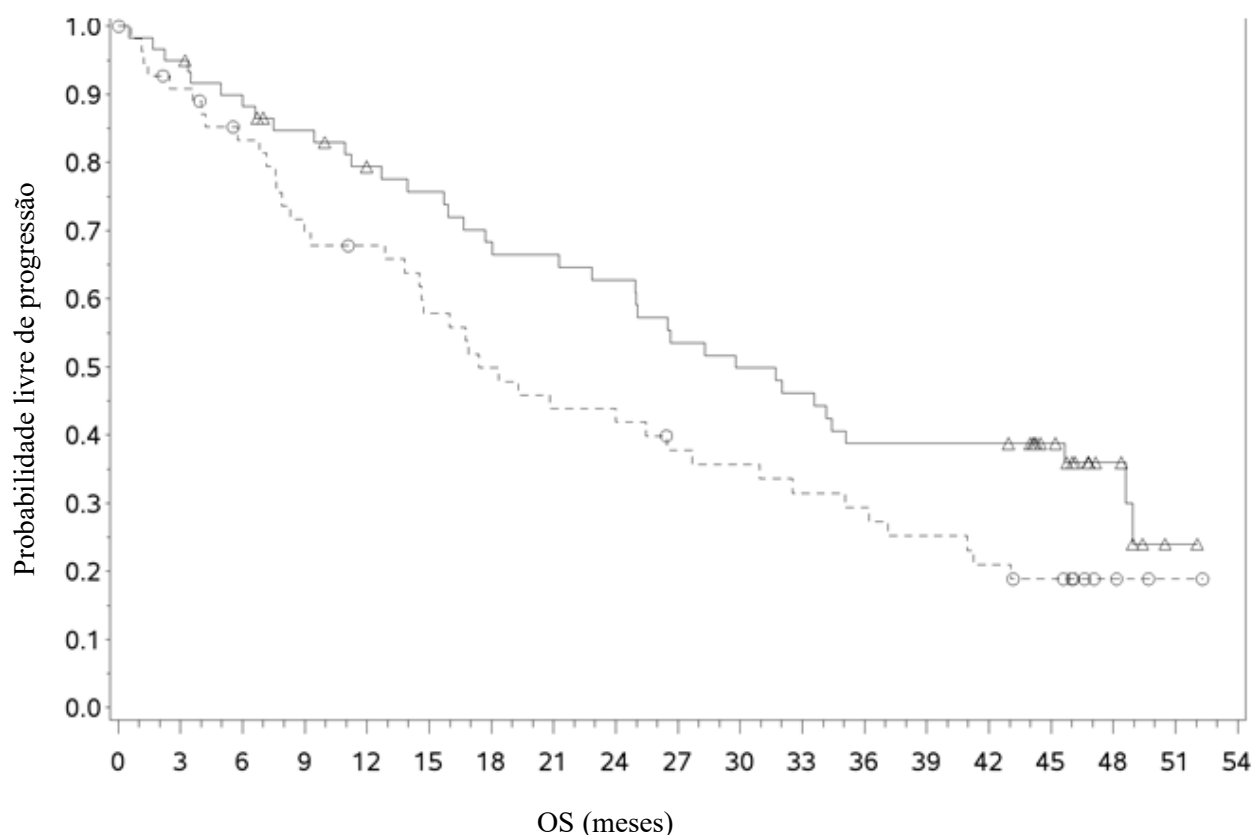
	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Sobrevivência global (OS)**		
Hazard Ratio [IC 95%]	0,59 [0,37; 0,93]	
Valor-p pelo teste de <i>log-rank</i> estratificado*	0,0217***	
Mediana da OS em meses [IC 95%]	29,80 [22,87; 45,67]	17,41 [13,83; 27,70]

* Valor-p pelo teste de *log-rank* estratificado segundo o estadiamento da doença no início do estudo (Sistema Internacional de Estadiamento I-II vs III) e número de linhas terapêuticas prévias (2-3 vs ≥ 4) na aleatorização.

** Foi efetuada uma análise final pré-especificada para a OS com base em, pelo menos, 78 mortes (tempo mínimo de monitorização de 45,0 meses).

*** A análise final da OS alcançou o limite alfa pré-determinado para a significância estatística ($p \leq 0,20$), bem como o nível restrito de 0,05.

Figura 4: Sobrevivência global do CA204125



	Número de doentes em risco																		
E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0

—△— E-Pd (acontecimentos: 37/60), mediana e IC 95%: 29,80 (22,87; 45,67)

- -○- - Pd (acontecimentos: 41/57), mediana e IC 95%: 17,41 (13,83; 27,70)

E-Pd vs Pd – Hazard Ratio e IC 95%: 0,59 (0,37; 0,93)

IC 80%: 0,59 (0,44; 0,79), valor-p: 0,0217

Valor alfa ajustado = 0,2.

Os símbolos representam observações censuradas.

Estratificado segundo o estadiamento da doença no início do estudo (Sistema Internacional de Estadiamento I-II vs III) e número de linhas terapêuticas prévias (2-3 vs ≥ 4) na aleatorização.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos da população pediátrica no tratamento do mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do elotuzumab foi estudada em doentes com mieloma múltiplo. Elotuzumab exibe uma farmacocinética não-linear com a diminuição da depuração com um aumento da dose de 0,5 para 20 mg/kg de pc.

Absorção

Elotuzumab é doseado por via intravenosa e portanto está imediata e completamente biodisponível.

Distribuição

A média geométrica do volume de distribuição de elotuzumab no regime posológico recomendado em combinação com lenalidomida/dexametasona ou pomalidomida/dexametasona em estado estacionário é de 5,7 L (coeficiente de variação (CV): 23%) e 5,6 L (CV: 21%) respetivamente

Biotransformação

A via metabólica do elotuzumab não foi ainda caracterizada. Sendo um anticorpo monoclonal IgG, é expectável que o elotuzumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através das vias catabólicas.

Eliminação

A média geométrica de depuração total de elotuzumab numa dose de 10 mg/kg de pc (em associação com lenalidomida e dexametasona) em estado estacionário é de 0,194 l/dia (VC: 62,9%) Após a descontinuação do elotuzumab em associação com lenalidomida e dexametasona ou em combinação com pomalidomida e dexametasona, as concentrações de elotuzumab diminuirão para aproximadamente 3% (cerca de 97% do período sem terapêutica como estimado por 5 semi-vidas) da concentração sérica máxima do estado estacionário da população prevista a 3 meses.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética (PK) de uma população utilizando-se dados de 440 doentes, a depuração de elotuzumab aumentou com o aumento do pc suportando uma dose baseada no peso. A análise de farmacocinética da população sugeriu que os fatores que se seguem não tiveram efeito clínico relevante na depuração do elotuzumab: idade, género, raça, lactato desidrogenase (LDH) no basal, albumina, compromisso renal, compromisso hepático ligeiro e coadministração com lenalidomida/dexametasona ou pomalidomida/dexametasona. A depuração de elotuzumab mediada pelo alvo aumentou com concentrações séricas de proteína M mais elevadas.

Compromisso renal

Foi conduzido um estudo aleatorizado (CA204007), sem ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança de Empliciti (elotuzumab) em combinação com lenalidomida e dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com diferentes graus de insuficiência renal (classificação usando valores CrCl). O efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de elotuzumab foi avaliada em doentes com função renal normal (CrCl > 90 ml/min; N = 8), compromisso renal grave não necessitando de diálise (CrCl < 30 ml/min; N = 9), ou em fase terminal de doença renal com necessidade de diálise (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Não foram verificadas diferenças clínicas importantes na farmacocinética do elotuzumab em doentes com compromisso renal grave (com e sem diálise) e em doentes com função renal normal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Empliciti é um anticorpo monoclonal IgG1, que é depurado principalmente através do catabolismo. Deste modo, o compromisso hepático não parece alterar a sua depuração. O efeito do compromisso hepático na depuração de Empliciti foi avaliado pela análise farmacocinética (PK) de população em doentes com compromisso hepático ligeiro (BT ≤ LSN e AST > a LSN, ou BT < 1 to 1,5 × LSN e a

qualquer valor de AST, N = 33). Não foram verificadas diferenças importantes na depuração de Empliciti entre doentes com compromisso hepático ligeiro e doentes com função hepática normal. Elotuzumab não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado (BT > 1.5 to 3 × LSN e a qualquer valor de AST) ou grave (BT > 3 × ao LSN e a qualquer valor de AST) (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Elotuzumab apenas reconhece a proteína humana SLAMF7. Pelo facto de elotuzumab não reconhecer as formas não-humanas da proteína SLAMF7, dados de segurança *in vitro* de estudos em animais são irrelevantes. Na mesma linha, não estão disponíveis dados de carcinogenicidade para o elotuzumab em animais, nem foram desenvolvidos estudos de fertilidade e de toxicidade embriofetal. A informação de segurança não-clínica consistiu principalmente de estudos limitados de células humanas/tecidos *in vitro* onde não foram identificados resultados de segurança.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Citrato de sódio
Ácido cítrico monohidratado
Polissorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

4 anos

Após reconstituição e diluição

A solução reconstituída deverá ser transferida imediatamente do frasco para injetáveis para o recipiente de perfusão.

A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída e diluída foi demonstrada por 24 horas a 2°C-8°C e protegida da luz.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C - 8°C, protegida da luz. Não congele a solução reconstituída ou diluída. A solução para perfusão pode ser armazenada por um máximo de 8 horas do total das 24 horas a 20°C – 25°C e à luz ambiente. Este período de 8 horas deve incluir o período de administração do medicamento.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro do tipo I, de 20 ml, com tampa butílica cinzenta e selada com selo de alumínio com tampa de polipropileno flip off, contendo cada 300 mg ou 400 mg de elotuzumab. O botão do selo *flip-off* é de cor de marfim para a apresentação de 300 mg e azul para a apresentação de 400 mg.

Tamanho de embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cálculo da dose:

Calcular a dose (mg) e determinar o número de frascos para injetáveis necessários para a dose (10 mg/kg ou 20 mg/kg) com base no pc. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Empliciti para administrar a dose total ao doente.

- A dose total de elotuzumab em mg equivale ao pc do doente em kg multiplicado pelo dose de elotuzumab (10 ou 20 mg/kg, ver secção 4.2)

Reconstituição dos frascos para injetáveis

Reconstituir assepticamente cada frasco para injetáveis de Empliciti com uma seringa de tamanho adequado e uma agulha de calibre 18 ou menor, tal como representado na tabela 12. Poderá verificar-se uma ligeira pressão para trás durante a administração da água para injetáveis, o que é considerado normal.

Tabela 12: Instruções de reconstituição

Dosagem	Quantidade de água para injetáveis, necessária para reconstituição	Volume final de Empliciti reconstituído no frasco para injetáveis (incluindo o volume deslocado pelo aglomerado sólido)	Concentração pós-reconstituição
Frasco para injetáveis de 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Frasco para injetáveis de 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Segure o frasco para injetáveis na posição vertical e agite a solução, rodando o frasco para injetáveis para dissolver o produto liofilizado. De seguida, inverta o frasco para injetáveis algumas vezes de modo a dissolver qualquer pó que possa estar presente na parte superior do frasco para injetáveis ou na rolha. Evite a agitação vigorosa, NÃO AGITE. O pó liofilizado deve ser dissolvido em menos de 10 minutos.

Depois dos sólidos remanescentes estarem completamente dissolvidos, a solução reconstituída deverá permanecer em repouso durante 5 a 10 minutos. A solução reconstituída é incolor a amarela pálida, e clara a opalescente. Empliciti deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas ou alteração de cor antes da administração. Rejeitar a solução caso sejam observadas partículas ou alteração de cor.

Preparação da solução para perfusão

A solução reconstituída deve ser diluída com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução injetável de glucose a 5% para obter uma concentração final de perfusão entre 1 mg/ml e 6 mg/ml. O volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% deve ser ajustado de modo a não exceder 5 ml/kg de pc a qualquer dose de Empliciti.

Calcular o volume (ml) de diluente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%) necessário para perfazer a solução para perfusão para o doente.

Retirar o volume necessário da dose calculada de cada frasco para injetáveis, até um máximo de 16 ml do frasco para injetáveis de 400 mg e 12 ml do frasco para injetáveis de 300 mg. Cada frasco para injetáveis contém um leve sobre-enchimento para garantir o volume extraível suficiente.

Transfira os volumes retirados de todos os frascos para injetáveis necessários de acordo com a dose calculada para este doente para um único saco de perfusão, feito de cloreto de polivinil ou poliolefina contendo o volume de diluente calculado. Misture gentilmente a perfusão por rotação manual. Não agite.

Empliciti é apenas para utilização única. Descarte qualquer porção não utilizada no frasco para injetáveis.

Administração

A solução para perfusão de Empliciti deve ser administrada através de um conjunto estéril de perfusão, não pirogénico, com filtro em linha estéril, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poros 0,2-1,2 µm), utilizando-se uma bomba automática de perfusão.

A perfusão de Empliciti é compatível com:

- recipientes de PVC e poliolefina
- conjuntos de perfusão em PVC
- filtros em linha de polietersulfona e *nylon* com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm.

Empliciti deve ser iniciado a uma taxa de perfusão de 0,5 ml/min para uma dose de 10 mg/kg de pc e 3 ml/min para uma dose de 20 mg/kg de pc. Caso a perfusão seja bem tolerada, a taxa de perfusão deve ser aumentada gradualmente como descrito na tabela 3 e 4 (ver secção 4.2 Modo de administração). A taxa de perfusão máxima não deve exceder os 5 ml/min.

A solução de Empliciti para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C – 8°C, protegida da luz. Não congele a solução reconstituída ou diluída. A solução para perfusão pode ser armazenada por um máximo de 8 horas do total das 24 horas a 20°C – 25°C e à luz ambiente. Estas 8 horas devem incluir o período de tempo de administração do medicamento.

Eliminação

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1088/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de maio de 2016

Data da última renovação: 17 de dezembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Estados Unidos

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Estados Unidos

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 ANAGNI (FR)
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

O folheto informativo impresso do medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a submissão de RPS para este medicamento estão de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Empliciti 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão
elotuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg elotuzumab.
Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de elotuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado; e polissorbato 80 (E433). Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1088/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LITERATURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Empliciti 300 mg pó para concentrado
elotuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg elotuzumab.
Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de elotuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado; e polissorbato 80 (E433). Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

300 mg pó para concentrado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração IV

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1088/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Empliciti 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão
elotuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg elotuzumab.
Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de elotuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado; e polissorbato 80 (E433). Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1088/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LITERATURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Empliciti 400 mg pó para concentrado
elotuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg elotuzumab.
Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de elotuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado; e polissorbato 80 (E433). Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

400 mg pó para concentrado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração IV

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1088/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Empliciti 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão Empliciti 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

elotuzumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Empliciti e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Empliciti
3. Como utilizar Empliciti
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Empliciti
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Empliciti e para que é utilizado

Empliciti contém a substância ativa elotuzumab, que é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e para se ligar a uma substância alvo específica do organismo. Elotuzumab liga-se a uma proteína alvo designada SLAMF7. SLAMF7 encontra-se em grandes quantidades na superfície de células do mieloma múltiplo e de algumas células do sistema imunitário (células *natural killer*). Quando elotuzumab se liga à SLAMF7 nas células do mieloma múltiplo ou nas células *natural killer*, estimula o seu sistema imunitário para atacar e destruir células do mieloma múltiplo.

Empliciti é utilizado para o tratamento do mieloma múltiplo (um cancro da medula óssea) em adultos. Empliciti ser-lhe-á administrado em conjunto com lenalidomida e dexametasona ou em conjunto com pomalidomida e dexametasona. O mieloma múltiplo é um cancro de um tipo de glóbulos brancos designados células do plasma. Estas células dividem-se fora de controlo e acumulam-se na medula óssea. isto resulta em dano nos ossos e nos rins.

Empliciti é utilizado se o seu cancro não tiver respondido ou tiver voltado após determinados tratamentos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Empliciti

Empliciti não lhe deve ser administrado

- se tem alergia ao elotuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 "Conteúdo da embalagem e outras informações"). Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Reação relacionada com a perfusão

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver alguma reação relacionada com a perfusão listada no início da secção 4. Estes efeitos secundários ocorrem maioritariamente durante ou depois da perfusão da primeira dose. Será monitorizado em relação aos sinais destes efeitos que possam ocorrer após a perfusão.

Dependendo da gravidade das reações relacionadas com a perfusão, poderá necessitar de tratamento adicional para prevenir complicações e reduzir os seus sintomas, ou a sua perfusão de Empliciti poderá ter que ser interrompida. Quando os sintomas desaparecerem ou melhorarem, a perfusão pode ser continuada mais devagar e acelerada gradualmente caso os sintomas não reincidam. O seu médico poderá decidir não continuar com o tratamento de Empliciti caso tenha uma reação grave relacionada com a perfusão.

Antes de cada perfusão de Empliciti, serão-lhe administrados medicamentos para reduzir reações relacionadas com a perfusão (ver secção 3 "Como utilizar Empliciti, Medicamentos a serem administrados antes de cada perfusão").

Antes de iniciar o tratamento com Empliciti, também deverá ler a secção de advertências e precauções do folheto informativo de todos os medicamentos a serem administrados em combinação com Empliciti para informação relacionada com estes medicamentos. Quando é utilizada lenalidomida, é necessário ter particular atenção aos testes de gravidez e aos requisitos de prevenção (ver "Gravidez e amamentação" nesta secção).

Crianças e adolescentes

A utilização de Empliciti não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Empliciti

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Para mulheres a tomar Empliciti

Informe o seu médico antes de tomar este medicamento se estiver grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Não utilize Empliciti se estiver grávida, a não ser que o seu médico tenha recomendado. Os efeitos de Empliciti na mulher grávida ou o possível dano ao bebé ainda por nascer são desconhecidos,

- Se estiver em risco de engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Empliciti e por 120 dias após a interrupção do tratamento.
- Se engravidar durante o tratamento com Empliciti informe o seu médico

Os doentes a receberem Empliciti em associação com lenalidomida ou pomalidomida devem seguir o programa de prevenção de gravidez da lenalidomida ou pomalidomida, respetivamente (ver folheto informativo da lenalidomida ou pomalidomida). **É expectável que a lenalidomida e a pomalidomida sejam prejudiciais para o bebé ainda por nascer.**

Não se sabe se o elotuzumab passa para o leite materno ou se existe algum risco para o lactente que é amamentado. Elotuzumab será administrado em combinação com lenalidomida ou pomalidomida e a amamentação deverá ser interrompida devido ao uso de lenalidomida ou pomalidomida.

Para homens a tomar Empliciti

Deve utilizar preservativo enquanto está a utilizar Empliciti e durante os 180 dias após ter parado o tratamento, para assegurar que a sua parceira não fique grávida

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Empliciti afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, caso tenha uma reação relacionada com a perfusão (febre, arrepios, pressão arterial elevada, ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis"), não conduza, não ande de bicicleta ou não use máquinas até que a reação pare.

Empliciti contém sódio

Informe o seu médico se estiver a fazer uma dieta com baixo teor de sódio (baixo teor de sal) antes de lhe ser administrado Empliciti. Este medicamento contém 3,92 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/sal de mesa) por frasco para injetáveis de 300 mg ou 5,23 mg de sódio por frasco para injetáveis de 400 mg. Isto é equivalente a 0,2% ou 0,3%, respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto

3. Como utilizar Empliciti

Que quantidade de Empliciti é administrada

A quantidade de Empliciti que lhe será administrada será calculada com base no seu peso corporal.

Como Empliciti é administrado

Empliciti ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência. Será administrado numa veia (por via intravenosa) como perfusão (gota a gota) durante algumas horas.

Empliciti é administrado em ciclos de tratamento de 28 dias (4 semanas) de duração com outros medicamentos utilizados para tratar o mieloma múltiplo.

Quando administrado em combinação com lenalidomida e dexametasona, o Empliciti é administrado da seguinte forma:

- Nos ciclos 1 e 2, uma vez por semana nos dias 1, 8, 15 e 22.
- Nos ciclos 3 e posteriores, uma vez a cada 2 semanas nos dias 1 e 15.

Quando administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona, o Empliciti é administrado da seguinte forma:

- Nos ciclos 1 e 2, uma vez por semana nos dias 1, 8, 15 e 22.
- Nos ciclos 3 e posteriores, uma vez a cada 4 semanas no dia 1.

O seu médico continuará o seu tratamento com Empliciti até que ocorra melhoria da doença ou até que a doença se mantenha estável e os efeitos secundários toleráveis.

Medicamentos administrados antes de cada perfusão

Deverão ser-lhe administrados os seguintes medicamentos antes de cada perfusão de Empliciti de modo a reduzir as possíveis reações relacionadas com a perfusão:

- medicamento para reduzir a reação alérgica (um anti-histamínico)
- medicamento para reduzir a inflamação (dexametasona)
- medicamentos para reduzir a dor e a febre (paracetamol)

Se lhe faltar uma dose de Empliciti

Empliciti é utilizado em combinação com outros medicamentos para mieloma múltiplo. Se a dose de um medicamento no tratamento está atrasada, interrompida, ou descontinuada, o seu médico deverá decidir como é que o seu tratamento deverá ser continuado.

Se lhe for administrado demasiado Empliciti

Como Empliciti lhe será administrado por um profissional de saúde, é improvável que lhe seja administrado demasiado. No caso de uma sobredosagem pouco provável, o seu médico irá monitorizá-lo em relação aos efeitos secundários.

Se parar de utilizar Empliciti

A interrupção do tratamento com Empliciti pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com Empliciti a não ser que discutido com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá isto consigo e explicará os riscos e benefícios do tratamento.

Os efeitos secundários seguintes foram comunicados em ensaios clínicos com elotuzumab:

Reações relacionadas com a perfusão

Empliciti tem sido associado a reações relacionadas com a perfusão (ver secção 2 "Advertências e precauções"). **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se não se sentir bem durante a perfusão.** Abaixo está descrita uma lista de sintomas frequentes associados a reações relacionadas com a perfusão:

- Febre
- Arrepios
- Pressão arterial elevada

Poderão ocorrer outros sintomas. O seu médico poderá considerar abrandar a perfusão de Empliciti ou interrompê-la para controlo destes sintomas.

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Febre
- Garganta irritada
- Pneumonia
- Diminuição do peso
- Contagem de glóbulos brancos reduzida
- Tosse
- Constipação comum
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Sentir-se cansado ou fraco

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Dor no peito
- Coágulos sanguíneos nas veias (trombose)
- Erupção dolorosa da pele com bolhas (herpes zoster, zona)
- Suores noturnos
- Alterações de humor
- Redução da sensibilidade, especialmente na pele
- Reações alérgicas (hipersensibilidade)
- Dor na boca/região da garganta/ dor de garganta

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica suscetível de colocar a vida em risco (reação anafilática)

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes efeitos secundários. Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informação sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Empliciti

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição, a solução reconstituída deverá ser transferida imediatamente do frasco para injetáveis para o recipiente de perfusão.

Após a diluição, a perfusão deverá ser finalizada dentro das 24 h após a preparação. O medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, a solução para perfusão poderá ser armazenada no frigorífico (2 °C - 8 °C) até 24 horas.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Empliciti

- A substância ativa é o elotuzumab.
Cada frasco para injetáveis com pó contém 300 mg ou 400 mg de elotuzumab.
Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 25 mg de elotuzumab.
- Os outros componentes (excipientes) são: sacarose, citrato de sódio (ver secção 2 "Empliciti contém sódio"), ácido cítrico monohidratado; e polissorbatos 80 (E433).

Qual o aspeto de Empliciti e conteúdo da embalagem

Empliciti pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) é o um aglomerado inteiro ou fragmentado, branco a esbranquiçado fornecido num frasco de vidro para injetáveis.

Empliciti está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 ANAGNI (FR)
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Existem também outros sites acerca de doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração de Empliciti

Cálculo da dose:

Calcular a dose (mg) e determinar o número de frascos para injetáveis necessários para a dose (10 mg/kg ou 20 mg/kg) com base no peso corporal (pc). Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Empliciti para administrar a dose total ao doente.

- A dose total de elotuzumab em mg equivale ao pc do doente em kg multiplicado pelo dose de elotuzumab (10 ou 20 mg/kg).

Reconstituição dos frascos para injetáveis

Reconstituir asépticamente cada frasco para injetáveis de Empliciti com uma seringa de tamanho adequado e uma agulha de calibre 18 ou menor, tal como representado na tabela 1. Poderá verificar-se uma ligeira pressão para trás durante a administração da água para injetáveis, o que é considerado normal.

Tabela 1: Instruções de reconstituição

Dosagem	Quantidade de água para injetáveis, necessária para reconstituição	Volume final de Empliciti reconstituído no frasco para injetáveis	Concentração pós-reconstituição
Frasco para injetáveis de 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
Frasco para injetáveis de 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Segure o frasco para injetáveis na posição vertical e agite a solução, rodando o frasco para injetáveis para dissolver o produto liofilizado. De seguida, inverta o frasco para injetáveis algumas vezes de modo a dissolver qualquer pó que possa estar presente na parte superior do frasco para injetáveis ou na rolha. Evite a agitação vigorosa, NÃO AGITE. O pó liofilizado deve ser dissolvido em menos de 10 minutos.

Depois dos sólidos remanescentes estarem completamente dissolvidos, permitir que a solução reconstituída permaneça em repouso durante 5 a 10 minutos. A solução reconstituída é incolor a amarela pálida, e clara a opalescente. Empliciti deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas ou alteração de cor antes da administração. Empliciti deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas ou alteração de cor antes da administração.

Preparação da solução para perfusão

A solução reconstituída deve ser diluída com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução injetável de glucose a 5% para obter uma concentração final de perfusão entre

1 mg/ml e 6 mg/ml. O volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% deve ser ajustado de modo a não exceder 5 ml/kg de pc a qualquer dose de Empliciti.

Calcular o volume (ml) de diluente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%) necessário para perfazer a solução para perfusão para o doente.

Retirar o volume necessário da dose calculada de cada frasco para injetáveis, até um máximo de 16 ml do frasco para injetáveis de 400 mg e 12 ml do frasco para injetáveis de 300 mg. Cada frasco para injetáveis contém um leve sobre-enchimento para garantir o volume extraível suficiente.

Transfira os volumes retirados de todos os frascos para injetáveis necessários de acordo com a dose calculada para este doente para um único saco de perfusão, feito de cloreto de polivinil ou poliolefina contendo o volume de diluente calculado. Misture gentilmente a perfusão por rotação manual. Não agite.

Empliciti é apenas para utilização única. Descarte qualquer porção não utilizada no frasco para injetáveis.

Administração

A solução para perfusão de Empliciti deve ser administrada através de um conjunto estéril de perfusão, não pirogênico, com filtro em linha estéril, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poros 0,2-1,2 µm), utilizando-se uma bomba automática de perfusão.

A perfusão de Empliciti é compatível com:

- recipientes de PVC e poliolefina
- conjuntos de perfusão em PVC
- filtros em linha de polietersulfona e nylon com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm.

Taxa de perfusão para o Empliciti 10 mg/kg de pc

Empliciti 10 mg/kg de pc deve ser iniciado a uma taxa de perfusão de 0,5 ml/min. Caso a perfusão seja bem tolerada, a taxa de perfusão deve ser aumentada gradualmente como descrito na tabela 2. A taxa de perfusão máxima não deve exceder os 5 ml/min.

Tabela 2: Taxa de perfusão para o Empliciti 10 mg/kg de pc

Ciclo 1, Dose 1		Ciclo 1, Dose 2		Ciclo 1, Dose 3 e 4 e todos os ciclos subsequentes
Intervalo de tempo	Taxa	Intervalo de tempo	Taxa	Taxa
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Continuar com esta taxa até a perfusão estar completa.

Taxa de perfusão para o Empliciti 20 mg/kg de pc

Empliciti numa dose de 20 mg/kg de pc deve ser iniciado a uma taxa de perfusão de 3 ml/min. Se bem tolerado, a taxa de perfusão pode ser aumentada gradualmente, conforme descrito na Tabela 3. A taxa de perfusão máxima não deve exceder os 5 ml/min.

Os doentes que aumentaram para 5 ml/min na dose de 10 mg/kg de pc devem reduzir a taxa para 3 ml/min na primeira perfusão de 20 mg/kg de pc.

Tabela 3: Taxa de perfusão para o Empliciti 20 mg/kg de pc

Dose 1		Dose 2 e todas as doses subsequentes
Intervalo de tempo	Taxa	Taxa
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Continuar com esta taxa até a perfusão estar completa.

A perfusão de Empliciti deverá ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C-8°C protegidas da luz. Não congele a solução reconstituída ou diluída. A solução para perfusão poderá ser armazenada por um máximo de 8 horas do total das 24 horas a 20°C – 25°C e à luz ambiente. Estas 8 horas devem incluir o período de tempo de administração do medicamento.

Eliminação

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.