

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable

Un vial contiene 44 mg de elranatamab en 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable

Un vial contiene 76 mg de elranatamab en 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico IgG2 kappa derivado de dos anticuerpos monoclonales (AcM). Elranatamab se produce utilizando dos líneas celulares recombinantes de ovario de hámster chino (*Chinese hamster ovary*, CHO).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón pálido, con un pH de 5,8 y una osmolaridad de aproximadamente 301 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ELREXFIO está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

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

ELREXFIO debe ser administrado mediante inyección subcutánea por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipo médico apropiado para tratar reacciones graves, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) (ver sección 4.4).

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un hemograma completo. Se debe descartar cualquier posibilidad de infecciones activas y/o embarazo en mujeres en edad fértil (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Posología

Pauta posológica recomendada

Las dosis recomendadas son dosis de escalada de 12 mg el día 1 y 32 mg el día 4, seguidas de una dosis de tratamiento completa de 76 mg a la semana, desde la semana 2 hasta la semana 24 (ver Tabla 1).

Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento y hayan logrado una respuesta, el intervalo de administración debe pasar a ser cada dos semanas.

ELREXFIO se debe administrar de acuerdo con la pauta posológica de escalada de dosis de la Tabla 1 para disminuir la incidencia y la intensidad del SLC e ICANS. Debido al riesgo de SLC e ICANS, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas durante las 48 horas después de la administración de cada una de las 2 dosis de escalada y se les debe indicar que permanezcan cerca de un centro sanitario (ver sección 4.4).

Tabla 1. Pauta posológica de ELREXFIO

Pauta posológica	Semana/día	Dosis	
Pauta de escalada de dosis ^{a,b}	Semana 1: día 1	Dosis de escalada 1	12 mg
	Semana 1: día 4	Dosis de escalada 2	32 mg
Pauta de administración semanal ^{a,c,d}	Semanas 2-24: día 1	Dosis completa de tratamiento	76 mg una vez a la semana
Pauta de administración cada 2 semanas ^{d,e}	A partir de la semana 25: día 1	Dosis de tratamiento completa	76 mg cada 2 semanas

a. Se debe administrar premedicación antes de las tres primeras dosis de ELREXFIO.

b. Se debe mantener un mínimo de 2 días entre la dosis de escalada 1 (12 mg) y la dosis de escalada 2 (32 mg).

c. Se debe mantener un mínimo de 3 días entre la dosis de escalada 2 (32 mg) y la primera dosis completa de tratamiento (76 mg).

d. Se debe mantener un mínimo de 6 días entre las dosis.

e. Para pacientes que hayan logrado una respuesta.

Nota: Ver en la Tabla 5 las recomendaciones sobre el reinicio de ELREXFIO tras un retraso de la dosis.

Premedicación recomendada

La siguiente premedicación se debe administrar aproximadamente 1 hora antes de las tres primeras dosis de ELREXFIO, que incluye la dosis de escalada 1, la dosis de escalada 2 y la primera dosis completa de tratamiento, tal como se describe en la Tabla 1, para disminuir el riesgo de SLC (ver sección 4.4):

- paracetamol 500 mg por vía oral (o equivalente)
- dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa (o equivalente)
- difenhidramina 25 mg por vía oral (o equivalente)

Se deben considerar antimicrobianos y antivirales profilácticos según las recomendaciones locales (ver sección 4.4).

Modificaciones de la dosis en función de la toxicidad

No se recomienda reducir la dosis de ELREXFIO. Puede ser necesario retrasar la dosis para tratar las toxicidades (ver sección 4.4).

Ver en las Tablas 2 y 3 las acciones recomendadas para las reacciones adversas de SLC e ICANS, respectivamente.

Ver en la Tabla 4 las acciones recomendadas para otras reacciones adversas.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

El SLC se debe identificar en función de su cuadro clínico (ver sección 4.4). Se debe evaluar y tratar a los pacientes por otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC (incluidos, entre otros, fármacos antipiréticos, refuerzo líquido intravenoso, vasopresores, inhibidores de la IL-6 o de los receptores de la IL-6, oxigenoterapia, etc.), según proceda. Se debe considerar realizar pruebas analíticas para monitorizar la posibilidad de aparición de coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento del SLC

Grado ^a	Síntomas que presenta	Medidas
Grado 1	Temperatura ≥ 38 °C ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC.^c • Proporcionar tratamiento de soporte.
Grado 2	Temperatura ≥ 38 °C con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que responde a líquidos y no requiere vasopresores, y/o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^d u oxígeno indirecto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC.^c • Proporcionar tratamiento de soporte. • Supervisar a los pacientes diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de ELREXFIO. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario.
Grado 3 (Primera aparición)	Temperatura ≥ 38 °C con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, y/o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^d, mascarilla, mascarilla con reservorio o máscara Venturi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC.^c • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos. • Administrar premedicación antes de la siguiente dosis de ELREXFIO. • Supervisar a los pacientes diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de ELREXFIO. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario.
Grado 3 (Recurrente)	Temperatura ≥ 38 °C con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, y/o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^d, mascarilla, mascarilla con reservorio o máscara Venturi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir definitivamente el tratamiento. • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.
Grado 4	Temperatura ≥ 38 °C con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluida la vasopresina), y/o • Necesidad de oxígeno con presión positiva (p. ej., presión positiva continua en las vías respiratorias [<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], presión positiva binivel en las vías respiratorias [<i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubación y ventilación mecánica). 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir definitivamente el tratamiento. • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.

a. En base a la clasificación de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (*American society for transplantation and cellular therapy*, ASTCT) de 2019 para el SLC.

b. Atribuido a SLC. La fiebre puede no estar siempre presente simultáneamente con la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o el tratamiento con anticitoquinas.

- c. Ver la Tabla 5 para recomendaciones sobre el reinicio de ELREXFIO tras retrasos de dosis.
d. La cánula nasal de bajo flujo es a ≤ 6 l/min, y la cánula nasal de alto flujo es a > 6 l/min.

Toxicidades neurológicas, incluido ICANS

Se deben descartar otras causas de síntomas neurológicos. Los pacientes deben ser evaluados y tratados inmediatamente en función de la gravedad. En caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, se debe proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos. A los pacientes que presenten ICANS de grado 2 o superior con la dosis anterior de ELREXFIO se les debe indicar que permanezcan cerca de un centro sanitario, y se les hará un seguimiento diario para detectar signos y síntomas durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento del ICANS

Grado ^a	Síntomas que presenta ^b	Medidas
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^c o nivel de conciencia disminuido ^d : despierta espontáneamente.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el ICANS.^e • Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta con un neurólogo para evaluación y tratamiento adicionales. • Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^c o nivel de conciencia disminuido ^d : se despierta al oír la voz.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el ICANS.^e • Administrar dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o inferior, luego disminuir progresivamente. • Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta con un neurólogo u otros especialistas para evaluación y tratamiento adicionales. • Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Supervisar a los pacientes diariamente durante 48 horas después de la siguiente dosis de ELREXFIO. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario.
Grado 3 (Primera aparición)	Puntuación ICE 0-2 ^c o nivel de conciencia disminuido ^d : se despierta sólo ante estímulos táctiles, o convulsiones ^d , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente o • episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, o elevación de la presión intracraneal: edema focal o local en la neuroimagen ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el ICANS.^e • Administrar dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o inferior, luego disminuir progresivamente. • Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta con un neurólogo y otros especialistas para evaluación y tratamiento adicionales. • Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos. • Supervisar a los pacientes diariamente durante 48 horas después de la siguiente

Grado ^a	Síntomas que presenta ^b	Medidas
		dosis de ELREXFIO. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario.
Grado 3 (Recurrente)	Puntuación ICE 0-2 ^c o nivel de conciencia disminuido ^d : se despierta sólo ante estímulos táctiles, o convulsiones ^d , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente o • episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con la intervención, o elevación de la presión intracraneal: edema focal o local en la neuroimagen ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender definitivamente el tratamiento. • Administrar dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o inferior, luego disminuir progresivamente. • Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta con un neurólogo u otros especialistas para una evaluación y tratamiento adicionales. • Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.
Grado 4	Puntuación ICE 0 ^c o nivel de conciencia disminuido ^d , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • el paciente no despierta o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse o • estupor o coma, o convulsiones ^d , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos) o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al estado basal entre ellas, o hallazgos motores ^d : <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, o elevación de la presión intracraneal o edema cerebral ^d , con signos o síntomas como: <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en la neuroimagen o • postura de descerebración o decorticación o • parálisis del VI par craneal o • papiloedema o • triada de Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender definitivamente el tratamiento. • Administrar dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o inferior, luego disminuir progresivamente. • Como alternativa, considerar la administración de metilprednisolona 1 000 mg al día por vía intravenosa durante 3 días. • Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta con un neurólogo u otros especialistas para evaluación y tratamiento adicionales. • Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.

Abreviaturas: Encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE).

a. En base a la clasificación de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT, por sus siglas en inglés) de 2019 para el ICANS.

b. El tratamiento se determina según el acontecimiento más intenso, no atribuible a ninguna otra causa.

c. Si se puede despertar al paciente y es capaz de realizar la evaluación de la ICE, evalúe:

Orientación (orientado para el año, el mes, la ciudad, el hospital = 4 puntos); nombrar (nombrar 3 objetos, por ejemplo, señalar el reloj, el bolígrafo, el botón = 3 puntos); seguir órdenes (por ejemplo, «enseñeme 2 dedos» o «cierre los ojos

y saque la lengua» = 1 punto); escribir (capacidad de escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si no se puede despertar al paciente y no puede realizar la evaluación de la ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

- d. No atribuible a ninguna otra causa.
- e. Ver en la Tabla 5 las recomendaciones sobre el reinicio de ELREXFIO tras retrasos de dosis.
- f. Todas las referencias a la administración de dexametasona, se refieren a dexametasona o medicamentos equivalentes.

Tabla 4. Medidas recomendadas para otras reacciones adversas

Reacciones adversas	Intensidad	Medidas
Reacciones adversas hematológicas (ver sección 4.8)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $0,5 \times 10^9/l$ o superior.^b
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $1 \times 10^9/l$ o superior y la fiebre desaparezca.^b
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que la hemoglobina sea igual o superior a 8 g/dl.^b
	Recuento de plaquetas inferior a 25 000/ μ l Recuento de plaquetas entre 25 000/ μ l y 50 000/ μ l con hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea 25 000/μl o superior y no haya indicios de hemorragia.^b
Otras* reacciones adversas no hematológicas ^a (ver sección 4.8)	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta la recuperación al Grado 1 o inferior o al valor basal.^b • Suspender definitivamente si no se produce la recuperación.

a. Basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del instituto nacional del cáncer (NCI-CTCAE), versión 5.0.

b. Ver la Tabla 5 para recomendaciones sobre el reinicio de ELREXFIO tras retrasos de dosis (ver sección 4.2).

* Aparte de SLC e ICANS.

Reinicio de ELREXFIO tras un retraso de la dosis

Si se retrasa una dosis, el tratamiento se debe reiniciar según las recomendaciones de la Tabla 5, y el tratamiento se debe reanudar según la pauta posológica (ver Tabla 1). La premedicación se debe administrar como se indica en la Tabla 5.

Tabla 5. Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con ELREXFIO tras un retraso de la dosis

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
Escalada de dosis 1 (12 mg)	2 semanas o menos (≤ 14 días)	Reiniciar con la dosis de escalada 2 (32 mg). ^a Si se tolera, aumentar a 76 mg 4 días después.
	Más de 2 semanas (> 14 días)	Reiniciar la pauta posológica de escalada de dosis con la dosis 1 (12 mg). ^a
Escalada de dosis 2 (32 mg)	2 semanas o menos (≤ 14 días)	Reiniciar a 76 mg. ^a
	Más de 2 semanas a menos o igual a 4 semanas (15 días y ≤ 28 días)	Reiniciar a la dosis de escalada 2 (32 mg). ^a Si se tolera, aumentar a 76 mg 1 semana después.
	Más de 4 semanas (> 28 días)	Reiniciar la pauta posológica de escalada de dosis con la dosis de escalada 1 (12 mg). ^a
Cualquier dosis de tratamiento completa (76 mg)	6 semanas o menos (≤ 42 días)	Reiniciar a 76 mg.
	Más de 6 semanas a menos o igual a 12 semanas (43 días a ≤ 84 días)	Reiniciar a la dosis de escalada 2 (32 mg). ^a Si se tolera, aumentar a 76 mg 1 semana después.
	Más de 12 semanas (> 84 días)	Reiniciar la pauta posológica de escalada de dosis con la dosis de escalada 1 (12 mg). ^a

a. Administrar la premedicación antes de la dosis de ELREXFIO.

Duración del tratamiento

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de ELREXFIO, la dosis se debe administrar tan pronto como sea posible, y la pauta posológica se debe ajustar para mantener el intervalo de administración según sea necesario (ver Tabla 1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] > 30 ml/min/1,73 m²). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son limitados, ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier AST, o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN, ver sección 5.2).

Población pediátrica

No existe ningún uso relevante de ELREXFIO en la población pediátrica para el tratamiento del mieloma múltiple.

Forma de administración

ELREXFIO es solo para inyección subcutánea y debe ser administrado por un profesional sanitario.

La dosis necesaria se debe inyectar en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferible). Como alternativa, se puede inyectar en el tejido subcutáneo del muslo.

ELREXFIO no se debe inyectar en áreas donde la piel esté enrojecida, amoratada, dolorida, dura o donde haya cicatrices.

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

En los pacientes que reciben ELREXFIO se puede producir SLC, incluyendo reacciones potencialmente mortales o mortales. Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre, hipoxia, escalofríos, hipotensión, taquicardia, cefalea y aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.8).

El tratamiento se debe iniciar según la pauta posológica de escalada de dosis para reducir el riesgo de SLC y se debe supervisar a los pacientes tras la administración de ELREXFIO, según corresponda. La premedicación se debe administrar antes de las tres primeras dosis para disminuir el riesgo de SLC (ver sección 4.2).

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asistencia médica urgente en caso de que aparezcan signos o síntomas de SLC.

Ante el primer signo de SLC, se debe suspender ELREXFIO y los pacientes deben ser evaluados inmediatamente para su hospitalización. El SLC se debe tratar según las recomendaciones de la sección 4.2, y se debe considerar tratamiento adicional según las recomendaciones locales. Se debe administrar tratamiento de apoyo para el SLC (incluidos, entre otros, fármacos antipiréticos, líquidos intravenosos, vasopresores, inhibidores de IL-6 o de los receptores de IL-6, oxigenoterapia, etc.), según proceda. Se deben considerar pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Toxicidades neurológicas, incluyendo ICANS

Tras el tratamiento con ELREXFIO se pueden producir toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales, incluyendo ICANS (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica (p. ej., disminución del nivel de conciencia, convulsiones y/o debilidad motora) durante el tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asistencia médica urgente en caso de que aparezcan signos o síntomas de toxicidad neurológica.

Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, se debe suspender ELREXFIO y debe considerarse la evaluación neurológica. El tratamiento general de la toxicidad neurológica (p. ej., ICANS) se resume en la Tabla 3 (ver sección 4.2).

Debido a la posibilidad de presentar ICANS, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de la pauta posológica de escalada de dosis y durante 48 horas después de completar cada una de las 2 dosis de escalada de la pauta posológica y en caso de reciente aparición de cualquier síntoma neurológico (ver secciones 4.2 y 4.7).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes que reciben ELREXFIO (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con ELREXFIO se produjeron infecciones víricas de nueva aparición o reactivación de estas, incluida la reactivación/infección por citomegalovirus (CMV). También se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ELREXFIO.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con ELREXFIO y tratarlos adecuadamente. Se debe suspender el tratamiento con ELREXFIO en función de la gravedad de la infección según se indica en la Tabla 4 para otras reacciones adversas no hematológicas (ver sección 4.2).

Los tratamientos antimicrobianos (p. ej., prevención de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y antivirales (p. ej., prevención de la reactivación del herpes zóster) profilácticos se deben administrar conforme a las recomendaciones locales.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia y neutropenia febril en pacientes que recibieron ELREXFIO (ver sección 4.8).

Se deben monitorizar los hemogramas completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. El tratamiento con ELREXFIO se debe suspender según se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2). Se debe hacer un seguimiento de los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Se debe proporcionar tratamiento de soporte según las recomendaciones locales.

Hipogammaglobulinemia

Se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron ELREXFIO (ver sección 4.8).

Se deben supervisar las concentraciones de inmunoglobulinas durante el tratamiento. Si las concentraciones de IgG caen por debajo de 400 mg/dl, debe considerarse el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea o intravenosa (IgIV), y los pacientes deben ser tratados según las recomendaciones locales, incluyendo precauciones contra las infecciones y profilaxis antimicrobiana.

Uso concomitante de vacunas elaboradas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante o después del tratamiento con ELREXFIO. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos en las 4 semanas anteriores a la primera dosis, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con ELREXFIO.

La liberación inicial de citoquinas asociada al inicio del tratamiento con ELREXFIO puede inhibir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Se prevé que el mayor riesgo de interacción ocurra durante y hasta 14 días después de la administración de la pauta posológica de escalada de dosis, así como durante y hasta 14 días después del SLC. Durante este período de tiempo, se debe vigilar la toxicidad o las concentraciones de medicamentos en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante algún sustrato sensible al CYP con margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, fenitoína, sirólimus y warfarina). La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe verificar si las pacientes en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con ELREXFIO.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ELREXFIO y durante los 6 meses siguientes a la última dosis.

Embarazo

No hay datos en humanos ni en animales para evaluar el riesgo del uso de elranatamab durante el embarazo. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la placenta después del primer trimestre del embarazo. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, elranatamab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y por lo tanto, no se recomienda el uso de ELREXFIO durante el embarazo.

ELREXFIO se asocia a hipogammaglobulinemia, por lo que se debe considerar la evaluación de las concentraciones de inmunoglobulinas en recién nacidos de madres tratadas con ELREXFIO.

Lactancia

Se desconoce si elranatamab se excreta en la leche materna humana o animal, si afecta a los lactantes o si afecta a la producción de leche. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para el lactante por lo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con ELREXFIO y durante los 6 meses siguientes a la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de elranatamab en la fertilidad humana. Los efectos de elranatamab sobre la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado en estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ELREXFIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a la posibilidad de presentar ICANS, los pacientes que reciben ELREXFIO tienen riesgo de sufrir una disminución del nivel de conciencia (ver sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que se abstengan de conducir o utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante y en las

48 horas después de completar cada una de las 2 dosis de escalada, así como en caso de reciente aparición de toxicidad neurológica hasta la resolución de cualquier síntoma neurológico (ver las secciones 4.2 y 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son SLC (57,9 %), anemia (54,1 %), neutropenia (44,8 %), fatiga (44,3 %), infección del tracto respiratorio superior (38,8 %), reacción en el lugar de inyección (38,3 %), diarrea (37,7%), neumonía (37,2 %), trombocitopenia (36,1 %), linfopenia (30,1%), apetito disminuido (26,8 %), pirexia (27,3 %), erupción (26,2 %), artralgia (25,1 %), hipopotasemia (23,0 %), náuseas (21,3 %) y piel seca (21,3 %).

Las reacciones adversas graves son neumonía (30,6 %), sepsis (15,3 %), SLC (12,6 %), anemia (5,5 %), infección del tracto respiratorio superior (4,9 %), infección del tracto urinario (3,3 %), neutropenia febril (2,7 %), disnea (2,2 %) y pirexia (2,2 %).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron ELREXFIO según la pauta posológica recomendada (N = 183 incluyendo 64 pacientes que habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA con un conjugado de anticuerpo-fármaco [CAF] o con un tratamiento con linfocitos T con receptor quimérico para el antígeno [CAR-T] [cohorte complementaria B]). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,1 (intervalo: 0,03 a 20,3) meses. Los datos de seguridad de ELREXFIO también se evaluaron en la totalidad de la población tratada (n = 265) sin que se identificaran reacciones adversas adicionales.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6. Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con ELREXFIO en MagnetisMM-3 a la dosis recomendada

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	n = 183	
			Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^a	Muy frecuente	37,2	24,6
	Sepsis ^b	Muy frecuente	18,0	12,6
	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	38,8	5,5
	Infección del tracto urinario	Muy frecuente	12,6	4,4
	Infección por citomegalovirus (CMV) ^c	Frecuente	9,3	2,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuente	44,8	43,2
	Anemia	Muy frecuente	54,1	42,6
	Trombocitopenia	Muy frecuente	36,1	26,2
	Linfopenia	Muy frecuente	30,1	27,9
	Leucopenia	Muy frecuente	17,5	12,6
	Neutropenia febril	Frecuente	2,7	2,7

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	n = 183	
			Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	57,9	0,5
	Hipogammaglobulinemia	Muy frecuente	14,2	2,7
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente	26,8	1,1
	Hipopotasemia	Muy frecuente	23,0	8,7
	Hipofosfatemia	Frecuente	6,6	0,5
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^d	Muy frecuente	15,8	1,1
	Cefalea	Muy frecuente	19,1	0
	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)	Frecuente	3,3	1,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente	19,1	4,9
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	37,7	1,1
	Náuseas	Muy frecuente	21,3	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e	Muy frecuente	26,2	0
	Piel seca	Muy frecuente	21,3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente	25,1	1,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección	Muy frecuente	38,3	0
	Pirexia	Muy frecuente	27,3	3,3
	Fatiga	Muy frecuente	44,3	6,0
Exploraciones complementarias	Elevación de las transaminasas	Muy frecuente	16,9	5,5

- a. Neumonía incluye neumonía, neumonía por COVID-19, aspergilosis broncopulmonar, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio inferior, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía adenovírica, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por hongos, neumonía gripal, neumonía por *Pseudomonas*, neumonía vírica, neumonía atípica, neumonía por coronavirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica, neumonía por el virus respiratorio sincitial.
- b. Sepsis incluye sepsis, bacteriemia, bacteriemia relacionada con el dispositivo de administración, sepsis relacionada con el dispositivo de administración, bacteriemia por *Escherichia*, sepsis por *Escherichia*, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por *Pseudomonas*, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, sepsis estafilocócica, sepsis estreptocócica, urosepsis, bacteriemia por *Campylobacter*.
- c. CMV incluye reactivación de infección por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, coriorretinitis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus y viremia por citomegalovirus.
- d. Neuropatía periférica incluye neuropatía sensorial periférica, parestesia, neuropatía sensitivomotora periférica, disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, síndrome de Guillain-Barré, hipoestesia, neuralgia, polineuropatía.
- e. Erupción incluye dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pustular, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos, epidermólisis.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Se notificó SLC en el 57,9 % de los pacientes que recibieron ELREXFIO según la pauta posológica recomendada, con SLC de grado 1 en el 43,7%, de grado 2 en el 13,7 % y de grado 3 en el 0,5 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes presentaron SLC después de la primera dosis de escalada (43,2 %) o de la segunda dosis de escalada (19,1 %), con un 7,1 % de pacientes con SLC después de la primera dosis completa de tratamiento y un 1,6 % de pacientes después de una dosis posterior. Se notificó SLC recurrente en el 13,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLC fue de 2 (intervalo: 1 a 9) días después de la dosis más reciente, con una mediana de duración de 2 (intervalo: 1 a 19) días.

Entre los pacientes que presentaron SLC, los síntomas asociados incluyeron fiebre (99,0 %), hipotensión (21,0 %) e hipoxia (11,4 %), y el 33 % recibió tocilizumab (o siltuximab) y el 15,1 % corticosteroides para el tratamiento del SLC.

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)

Se produjo ICANS en el 3,3 % de los pacientes tras el tratamiento con ELREXFIO según la pauta posológica recomendada, con ICANS de grado 1 en el 0,5 %, de grado 2 en el 1,6 % y de grado 3 en el 1,1 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes presentaron ICANS después de la primera dosis de escalada (2,7 %), 1 (0,5 %) paciente presentó ICANS después de la segunda dosis de escalada y 1 (0,5 %) paciente presentó ICANS después de una dosis posterior. Se notificó ICANS recurrente en el 1,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 3 (intervalo: 1 a 4) días después de la dosis más reciente, con una mediana de duración de 2 (intervalo: 1 a 18) días.

La aparición del ICANS puede ser simultánea al SLC, tras la resolución del SLC o en ausencia de SLC. Los síntomas más frecuentes del ICANS incluyeron disminución del nivel de conciencia y puntuaciones en la escala de Encefalopatía asociada a Células Efectoras Inmunitarias (ICE, por sus siglas en inglés) de grado 1 o grado 2 (ver Tabla 3). Entre los pacientes que presentaron ICANS, el 66,7 % recibió corticosteroides, el 33,3 % recibió tocilizumab (o siltuximab), el 33,3 % recibió levetiracetam y el 16,7 % recibió anakinra para el tratamiento del ICANS.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

No se han registrado casos de sobredosis en los estudios clínicos. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de elranatamab. En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 76 mg una vez por semana.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacción adversa y se debe instaurar inmediatamente un tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

Elranatamab es un anticuerpo biespecífico que se une al CD3-épsilon en los linfocitos T y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA, por sus siglas en inglés) en las células plasmáticas, los plasmoblastos y las células de mieloma múltiple. La unión de elranatamab a BCMA en las células tumorales y al CD3 en los linfocitos T es independiente de la especificidad del receptor de los linfocitos T nativo (TCR) o de la dependencia de las moléculas del complejo mayor de

histocompatibilidad (CMH) de clase I. Elranatamab activó los linfocitos T, provocó la liberación de citoquinas proinflamatorias y produjo la lisis de células de mieloma múltiple.

Efectos farmacodinámicos

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con elranatamab a la dosis recomendada, se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) en el 8,3 % de los participantes. No se observaron indicios de impacto de los AAF sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad; sin embargo, los datos aún son limitados.

Eficacia clínica y seguridad

Mieloma múltiple en recaída o refractario al tratamiento

La eficacia del tratamiento con ELREXFIO como monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario al tratamiento en un estudio de fase 2, abierto, no aleatorizado y multicéntrico (MagnetisMM-3). En el estudio participaron pacientes que eran refractarios al tratamiento con al menos un inhibidor del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. El estudio MagnetisMM-3 incluyó 123 pacientes que no habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA (cohorte principal A). Los pacientes tenían enfermedad medible según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (*International Myeloma Working Group*, IMWG, por sus siglas en inglés) en el momento de la inclusión. El estudio incluyó a pacientes con una puntuación ECOG ≤ 2 , un estado basal de médula ósea adecuado (recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$, recuento de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$, nivel de hemoglobina ≥ 8 g/dl), función renal (ClCr ≥ 30 ml/min) y hepática [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN], y fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥ 40 %. Se excluyeron del estudio los pacientes con mieloma múltiple quiescente, leucemia de células plasmáticas activa, amiloidosis, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno monoclonal de células plasmáticas, cambios cutáneos), trasplante de células progenitoras en las 12 semanas anteriores al reclutamiento, infecciones activas y neuropatía y enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas.

Los pacientes recibieron la administración subcutánea de ELREXFIO a la dosis de escalada de 12 mg el día 1 y de 32 mg el día 4 de tratamiento, seguidas de la primera dosis completa de ELREXFIO (76 mg) el día 8 de tratamiento. A partir de entonces, los pacientes recibieron 76 mg una vez por semana. Después de 24 semanas, en los pacientes que alcanzaron una categoría de respuesta del IMWG de respuesta parcial o mejor, con respuesta mantenida durante al menos 2 meses, el intervalo de administración se modificó de una vez por semana a cada 2 semanas (ver sección 4.2).

Entre los 123 pacientes tratados en la cohorte principal A, la mediana de edad fue de 68 años (intervalo: 36 a 89) años, con un 19,5 % de los pacientes de ≥ 75 años de edad. El 44,7 % eran mujeres; el 58,5 % eran blancos, el 13,0 % asiáticos, el 8,9 % hispanos/latinos y el 7,3 % negros. El estadio de la enfermedad (R-ISS, por sus siglas en inglés) al inicio del estudio fue de un 22,8 % en estadio I, un 55,3 % en estadio II y un 15,4 % en estadio III. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial del mieloma múltiple hasta el reclutamiento en el estudio fue de 72,9 (intervalo: 16 a 228) meses. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas (intervalo: 2 a 22), con un 96,0 % que había recibido ≥ 3 líneas de tratamiento previas. El 96,7 % eran triple refractarios y el 95,9 % eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 68,3 % había recibido un autotrasplante de células madre y el 5,7 % un alotrasplante de células madre. La citogenética de alto riesgo [t(4;14), t(14;16) o del(17p)] estaba presente en el 25,2 % de los pacientes. El 31,7 % de los pacientes presentaba enfermedad extramedular [presencia de cualquier plasmocitoma (extramedular y/o paramedular) con un componente de tejido blando] al inicio del estudio, según la revisión ciega independiente y centralizada (*Blinded Independent Central Review*, BICR, por sus siglas en inglés).

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta (DR), evaluadas mediante la BICR según los criterios del IMWG. Los resultados de eficacia de la cohorte

principal A se presentan en la Tabla 7. La mediana (intervalo) de seguimiento desde la dosis inicial para los pacientes que respondieron fue de 15,2 (2,4; 24,2) meses.

Tabla 7. Resultados de eficacia de MagnetisMM-3 en la cohorte principal A

	Pacientes que no habían recibido tratamiento previo dirigido contra el BCMA (cohorte principal A)
	Todos los pacientes tratados (n = 123)
Tasa de respuesta objetiva (TRO: RCe+RC+MBRP+RP), n (%) (IC del 95 %)	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Respuesta completa estricta (RCe)	19 (15,4 %)
Respuesta completa (RC)	25 (20,3 %)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	25 (20,3 %)
Respuesta parcial (RP)	6 (4,9 %)
Tasa de respuesta completa (RCe+RC), n (%) (IC del 95 %)	44 (35,8 %) (27,3; 44,9)
Tiempo hasta la primera respuesta (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	75
Mediana	1,22
Intervalo	(0,9; 7,4)
Duración de la respuesta (DR) (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	75
Mediana (IC del 95 %)	NE (NE; NE)
Tasa a los 6 meses (IC del 95 %)	89,1 (79,5; 94,4)
Tasa a los 9 meses (IC del 95 %)	80,7 (69,5; 88,1)
Tasa a los 12 meses (IC del 95 %)	74,3 (62,3; 83,0)
Tasa a los 15 meses (IC del 95 %)	70,8 (58,2; 80,2)
Tasa de negatividad de EMR^a en pacientes que logran RC o RCe y son evaluables para EMR (29 de los 44 pacientes que alcanzaron una RC/RCe fueron evaluables para EMR)	
n (%)	26 (89,7 %)
IC del 95 % (%)	(72,7; 97,8)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; EMR = enfermedad mínima residual.

a. Con el umbral 10^{-5} , ensayo clonoSEQ de secuenciación de nueva generación (Adaptive Biotechnologies).

Población pediátrica

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

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos se presentan como media geométrica (coeficiente de variación [CV]%) para elranatamab no unido, a menos que se especifique lo contrario. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{tau} de elranatamab tras la primera dosis subcutánea aumentaron de forma proporcional a la dosis en el

intervalo de dosis evaluado mediante administración subcutánea (aproximadamente de 6 a 76 mg). La mediana del índice de acumulación después de 24 semanas de administración semanal con respecto a la primera dosis subcutánea de 76 mg de elranatamab para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} fue de 6,6 veces y 11,2 veces, respectivamente. La C_{media} , $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ previstas de elranatamab se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos previstos de elranatamab según la dosis recomendada

Punto temporal	Parámetros		
	C_{media} ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu\text{g/ml}$)
Fin de la dosis semanal (semana 24)	32,7 (49 %)	33,6 (48 %)	31,2 (50 %)
Estado estacionario (administración cada dos semanas) ^{a,b}	18,4 (57 %)	20,1 (55 %)	15,9 (64 %)

a. En pacientes que han logrado una respuesta.

b. La exposición en el estado estacionario de elranatamab con administración bi-semanal se alcanza aproximadamente en la semana 48.

Absorción

La biodisponibilidad media prevista de elranatamab fue del 56,2 % cuando se administró por vía subcutánea. La mediana de la $T_{m\acute{a}x}$ tras la administración de elranatamab por vía subcutánea en todos los rangos de dosis osciló entre 3 y 7 días.

Distribución

Según el modelo farmacocinético poblacional, el volumen medio previsto de distribución de elranatamab no unido fue de 4,78 l, del 69 % (CV) para el compartimento central y de 2,83 l para el compartimento periférico.

Eliminación

La media geométrica de la semivida prevista de elranatamab es de 22, 64 % (CV) días en la semana 24 tras la administración de 76 mg semanales. Basándose en el modelo farmacocinético poblacional, la media geométrica prevista de aclaramiento de elranatamab fue de 0,324 l/día, 69 % (CV).

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elranatamab en función de la edad (36 a 89 años), sexo (167 hombres, 154 mujeres), raza (193 blancos, 49 asiáticos, 29 negros) y peso corporal (de 37 a 160 kg).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios de elranatamab en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o la insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no influyeron significativamente en la farmacocinética de elranatamab. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios de elranatamab en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a $1,5 \times \text{LSN}$ y cualquier AST, o bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ y AST $> \text{LSN}$) no influyó significativamente en la farmacocinética de elranatamab. No se dispone de datos en pacientes con

insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0 \times$ LSN y cualquier AST) o grave (bilirrubina total $> 3,0 \times$ LSN y cualquier AST).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de elranatamab.

Toxicología para la reproducción y fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de elranatamab sobre la fertilidad o la reproducción y el desarrollo fetal.

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 13 semanas en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros, no se observaron efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos tras dosis subcutáneas de hasta 6 mg/kg/semana (aproximadamente 6,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en la exposición del área bajo la curva).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato de sodio
L-histidina
Hidrocloruro de L-histidina monohidrato
Polisorbato 80
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Tras apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la apertura del vial, incluyendo la conservación en jeringas preparadas, durante 7 días entre 2 °C y 8 °C, y durante 24 horas a hasta 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable

1,1 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico) y cierre de aluminio con cápsula de cierre extraíble que contiene 44 mg de elranatamab.
Tamaño del envase: 1 vial.

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable

1,9 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico) y cierre de aluminio con cápsula de cierre extraíble que contiene 76 mg de elranatamab.
Tamaño del envase: 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable se suministran como solución lista para su uso que no necesita dilución antes de la administración. No agitar.

ELREXFIO es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a marrón pálido. La solución no se debe administrar si presenta cambios de color o contiene partículas.

Se debe utilizar una técnica aséptica para preparar y administrar ELREXFIO.

Instrucciones de preparación

Los viales de ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable son de un único uso.

ELREXFIO se debe preparar siguiendo las instrucciones descritas a continuación (ver Tabla 9) dependiendo de la dosis requerida. Se recomienda usar un vial monodosis de 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) para cada una de las dosis de escalada.

Tabla 9. Instrucciones de preparación de ELREXFIO

Dosis necesaria	Volumen de dosis
12 mg (Dosis de escalada 1)	0,3 ml
32 mg (Dosis de escalada 2)	0,8 ml
76 mg (Dosis de tratamiento completa)	1,9 ml

Eliminación

El vial y cualquier contenido restante se deben desechar después de un único uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1770/001

EU/1/23/1770/002

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

Fecha de la primera autorización: 07/diciembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company BV
10 Hoge Wei
1930 Zaventem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC garantizará que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice ELREXFIO, todos los pacientes/cuidadores que se prevea que utilicen elranatamab tengan acceso o se les facilite la Tarjeta de Información para el Paciente en la que se informará y se explicará a los pacientes los riesgos del SLC y las toxicidades neurológicas, incluido el ICANS. La Tarjeta de Información para el Paciente también incluye un mensaje de advertencia para el profesional sanitario que trata al paciente relativo a que dicho paciente se encuentra recibiendo elranatamab.

La Tarjeta de Información para el Paciente deberá incluir los siguientes mensajes clave:

- Una descripción de los signos y síntomas clave del SLC e ICANS.
- Recordatorio de que deben permanecer cerca de un centro sanitario y realizar un seguimiento a diario para detectar signos y síntomas durante las 48 horas posteriores a la administración de las 2 primeras dosis de escalada.
- Una descripción de cuándo solicitar asistencia urgente por parte de un profesional sanitario o de un Servicio de Urgencias, en caso de que se presenten signos y síntomas de SLC o ICANS.
- Los datos de contacto del médico prescriptor.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y la seguridad de elranatamab indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractarios al tratamiento, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, el TAC presentará los resultados del estudio C1071005, un estudio aleatorizado de fase III de elranatamab en monoterapia y elranatamab + daratumumab frente a daratumumab + pomalidomida + dexametasona en participantes con mieloma múltiple en recaída/refractarios al tratamiento que han recibido al menos una línea previa de tratamiento que incluya lenalidomida y un IP.	Junio 2027
Para seguir caracterizando la duración de la respuesta y la seguridad a largo plazo en sujetos con mieloma múltiple que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, el TAC presentará el informe final del estudio C1071003, un estudio de fase II, abierto, multicéntrico y no aleatorizado de elranatamab en monoterapia en participantes con MM refractarios al tratamiento con al menos un IP, un IMiD y un Ac anti-CD38.	Marzo 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR (44 mg/1,1 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable
elranatamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 1,1 ml contiene 44 mg de elranatamab (40 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: edetato de disodio, L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial (44 mg/1,1 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1770/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (44 mg/1,1 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ELREXFIO 40 mg/ml inyectable
elranatamab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

44 mg/1,1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR (76 mg/1,9 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable
elranatamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 1,9 ml contiene 76 mg de elranatamab (40 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: edetato de disodio, L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial (76 mg/1,9 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1770/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (76 mg/1,9 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ELREXFIO 40 mg/ml inyectable
elranatamab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

76 mg/1,9 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable elranatamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ELREXFIO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren ELREXFIO
3. Cómo se administra ELREXFIO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ELREXFIO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ELREXFIO y para qué se utiliza

ELREXFIO es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo elranatamab. Se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de la médula ósea denominado mieloma múltiple. Se utiliza en pacientes cuyo cáncer ha reaparecido (en recaída) y ha dejado de responder a tratamientos anteriores (refractario), que han recibido al menos otras tres clases de tratamiento y que ha empeorado desde que recibieron el último tratamiento.

Cómo actúa ELREXFIO

ELREXFIO es un anticuerpo, un tipo de proteína diseñada para reconocer y unirse a dianas específicas de su organismo. ELREXFIO se dirige al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), que se encuentra en las células cancerosas del mieloma múltiple, y al grupo de diferenciación 3 (CD3), que se encuentra en los linfocitos T, un tipo particular de glóbulos blancos del sistema inmunitario. Este medicamento actúa adhiriéndose a estas dianas y, al hacerlo, uniendo las células cancerosas y los linfocitos. Esto ayuda al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas del mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de que le administren ELREXFIO

ELREXFIO no se le debe administrar

Si es alérgico a elranatamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro de si es alérgico, hable con su médico o enfermero antes de que le administren ELREXFIO.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico o enfermero sobre todas sus enfermedades antes de que le administren ELREXFIO, incluyendo si ha tenido alguna infección reciente.

Esté atento a los efectos adversos graves.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- Signos de una enfermedad conocida como “síndrome de liberación de citoquinas” (SLC). El SLC es una reacción inmunitaria grave con síntomas como fiebre, dificultad para respirar, escalofríos, dolor de cabeza, hipotensión arterial, taquicardia, sensación de mareo y aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre.
- Efectos en el sistema nervioso. Los síntomas incluyen sensación de confusión, sentirse menos alerta o tener dificultad para hablar o escribir. Algunos de ellos pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave denominada “síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunofectoras” (ICANS).
- Signos y síntomas de una infección como fiebre, escalofríos, fatiga o dificultad para respirar.

Informe a su médico o enfermero si observa cualquier signo de los arriba descritos.

ELREXFIO y vacunas

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren ELREXFIO si se ha vacunado recientemente o se va a vacunar.

No debe recibir vacunas elaboradas con organismos vivos en las cuatro semanas anteriores a la primera dosis de ELREXFIO ni mientras esté en tratamiento con ELREXFIO, y al menos cuatro semanas después de la interrupción del tratamiento con ELREXFIO.

Pruebas y controles

Antes de que le administren ELREXFIO, su médico comprobará sus recuentos sanguíneos para detectar signos de infección. Si tiene alguna infección, ésta se tratará antes de que empiece el tratamiento con ELREXFIO. Su médico también comprobará si está embarazada o en periodo de lactancia.

Durante el tratamiento con ELREXFIO, su médico le vigilará para detectar efectos adversos. Su médico monitorizará los signos y síntomas del SLC e ICANS durante las 48 horas posteriores a cada una de las dos primeras dosis de ELREXFIO. Su médico también comprobará regularmente sus recuentos sanguíneos, ya que la cantidad de células sanguíneas y otros componentes de la sangre puede disminuir.

Niños y adolescentes

ELREXFIO no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, dado que se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Otros medicamentos y ELREXFIO

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento (p. e.j., ciclosporina, fenitoína, sirólimus y warfarina). Esto incluye medicamentos sin receta médica y plantas medicinales.

Embarazo y lactancia

Se desconoce si ELREXFIO afecta al feto o si pasa a la leche materna.

Información sobre el embarazo para las mujeres

ELREXFIO no se recomienda durante el embarazo.

Informe a su médico o enfermero antes de recibir ELREXFIO si está embarazada, cree que pudiera estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si puede quedarse embarazada, su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico o enfermero.

Anticoncepción

Si pudiera quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento con ELREXFIO.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento con ELREXFIO.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse cansadas, mareadas o confusas mientras reciben ELREXFIO. No conduzca, utilice herramientas ni maneje máquinas hasta al menos 48 horas después de cada una de sus 2 dosis de escalada, hasta que sus síntomas mejoren o según le indique el profesional sanitario.

ELREXFIO contiene sodio

ELREXFIO contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra ELREXFIO

Cómo se administra

Recibirá ELREXFIO bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del cáncer. La dosis recomendada de ELREXFIO es de 76 mg, pero las dos primeras dosis serán inferiores.

ELREXFIO se administra de la siguiente manera:

- Recibirá una primera dosis de escalada de 12 mg el día 1 de la semana 1.
- Posteriormente recibirá una segunda dosis de escalada de 32 mg el día 4 de la semana 1.
- Desde la semana 2 hasta la semana 24 (día 1), recibirá una dosis completa de tratamiento de 76 mg una vez por semana, mientras obtenga beneficio del tratamiento con ELREXFIO.
- A partir de la semana 25, su médico puede cambiar el tratamiento de una vez por semana a cada dos semanas, mientras su enfermedad haya respondido al tratamiento con ELREXFIO.

Debe permanecer cerca de un centro sanitario durante 48 horas después de cada una de las dos primeras dosis de escalada en caso de que tenga efectos adversos. Su médico le vigilará para detectar efectos adversos durante las 48 horas posteriores a cada una de las dos primeras dosis.

Cómo se administra el medicamento

ELREXFIO le será administrado siempre por su médico o enfermero en forma de inyección bajo la piel (subcutánea). Se administra en la zona del estómago (abdomen) o en el muslo.

Es posible que tenga una reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, hematomas, sarpullido, picor o sangrado. Estos efectos suelen ser leves y desaparecen por sí solos sin necesidad de ningún tratamiento adicional.

Otros medicamentos administrados durante el tratamiento con ELREXFIO

Se le administrarán medicamentos una hora antes de cada una de las tres primeras dosis de ELREXFIO. Estos ayudan a disminuir la posibilidad de presentar efectos adversos, como el síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4). Estos medicamentos pueden incluir:

- Medicamentos para disminuir el riesgo de fiebre (como paracetamol).
- Medicamentos para disminuir el riesgo de inflamación (corticosteroides).

- Medicamentos para disminuir el riesgo de reacción alérgica (antihistamínicos como la difenhidramina).

También se le pueden administrar estos medicamentos para dosis posteriores de ELREXFIO en función de los síntomas que tenga después de recibir ELREXFIO.

También se le pueden administrar medicamentos adicionales en función de cualquier síntoma que presente o de sus antecedentes médicos.

Si se le administra más ELREXFIO del que debe

Este medicamento se lo administrará su médico o enfermero. En el caso improbable de que le administren una cantidad excesiva (una sobredosis), su médico le examinará para detectar si presenta efectos adversos.

Si no acude a su cita para la administración de ELREXFIO

Es muy importante que acuda a todas sus citas para asegurarse de que el tratamiento funciona. Si falta a una cita, programe otra lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Solicite ayuda médica inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos graves, que podrían ser intensos e incluso mortales.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Síndrome de liberación de citoquinas, una reacción inmunitaria grave que puede causar fiebre, dificultad para respirar, escalofríos, mareos o aturdimiento, taquicardia, aumento de las enzimas hepáticas en la sangre.
- Niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos que combaten las infecciones; neutropenia).
- Niveles bajos de anticuerpos llamados “inmunoglobulinas” en sangre (hipogammaglobulinemia), lo que puede aumentar la probabilidad de padecer infecciones.
- Infección, que puede incluir fiebre, escalofríos, cansancio o dificultad para respirar.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS), una reacción inmunitaria grave que puede causar efectos en su sistema nervioso. Algunos de los síntomas son:
 - Sensación de confusión
 - Sentirse menos alerta
 - Dificultad para hablar o escribir

Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

Otros efectos adversos

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Informe a su médico o enfermero si tiene alguno de los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Número bajo de glóbulos rojos (anemia)

- Sentirse cansado o débil
- Infección en la nariz y garganta (infección de las vías respiratorias altas).
- Reacciones en el lugar de la inyección o cerca de él, como enrojecimiento de la piel, picor, hinchazón, dolor, hematomas, erupción o hemorragia
- Diarrea
- Infección pulmonar (neumonía)
- Niveles bajos de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre; trombocitopenia)
- Niveles bajos de un tipo de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos (linfopenia)
- Fiebre (pirexia)
- Disminución del apetito
- Erupción cutánea
- Piel seca
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre (hipocalemia)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de cabeza
- Dificultad para respirar (disnea)
- Infección grave en todo el cuerpo (sepsis)
- Niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- Aumento de la concentración de enzimas hepáticas en la sangre (aumento de transaminasas)
- Daño en los nervios de las piernas y/o los brazos que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de la sensación de dolor (neuropatía periférica)
- Infección de las zonas del cuerpo que almacenan y expulsan la orina (infección urinaria)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Nivel bajo de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- Niveles bajos de neutrófilos en la sangre, acompañado de fiebre (neutropenia febril).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ELREXFIO

Su médico conservará ELREXFIO en el hospital o el centro médico.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la apertura del vial, incluyendo la conservación en jeringas preparadas, durante 7 días entre 2 °C y 8 °C, y durante 24 horas a hasta 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son

responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice este medicamento si observa cambios de color u otros indicios visibles de deterioro.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ELREXFIO

- El principio activo es elranatamab. ELREXFIO se suministra en dos tamaños de envase diferentes:
 - Un vial de 1,1 ml contiene 44 mg de elranatamab (40 mg/ml).
 - Un vial de 1,9 ml contiene 76 mg de elranatamab (40 mg/ml).

Los demás componentes son edetato de disodio, L-histidina, hidrocloreto de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables (ver “ELREXFIO contiene sodio” en la sección 2).

Aspecto de ELREXFIO y contenido del envase

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable (inyectable) es una solución de incolora a marrón pálido. ELREXFIO se suministra en dos dosis. Cada envase de cartón contiene 1 vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable se suministra como solución lista para su uso que no necesita dilución antes de la administración. No agitar.

ELREXFIO es una solución transparente a ligeramente opalescente y de incolora a marrón pálido. La solución no se debe administrar si presenta cambios de color o contiene partículas.

Se debe utilizar una técnica aséptica para preparar y administrar ELREXFIO.

Instrucciones de preparación

Los viales de ELREXFIO 40 mg/ml solución inyectable son de un único uso.

ELREXFIO se debe preparar siguiendo las instrucciones descritas a continuación (ver Tabla 1) dependiendo de la dosis requerida. Se recomienda usar un vial monodosis de 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) para cada una de las dosis de escalada.

Tabla 1. Instrucciones de preparación de ELREXFIO

Dosis necesaria	Volumen de dosis
12 mg (Dosis de escalada 1)	0,3 ml
32 mg (Dosis de escalada 2)	0,8 ml
76 mg (Dosis de tratamiento completa)	1,9 ml

Tras la apertura, el vial y la jeringa dosificadora se deben utilizar inmediatamente.

Si no se usan inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Tras la apertura, incluyendo la conservación en jeringas preparadas en un entorno aséptico, ELREXFIO es estable durante 7 días entre 2 °C y 8 °C, y durante 24 horas a hasta 30 °C.

Instrucciones de administración

ELREXFIO es solo para inyección subcutánea y debe ser administrado por un profesional sanitario.

La dosis necesaria de ELREXFIO se debe inyectar en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferente). Como alternativa, ELREXFIO se puede inyectar en el tejido subcutáneo del muslo.

ELREXFIO para inyección subcutánea no se debe inyectar en áreas donde la piel esté enrojecida, amoratada, dolorida, dura o en áreas donde haya cicatrices.

Trazabilidad

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

Eliminación

El vial y cualquier contenido restante se deben desechar después de un único uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para elranatamab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En base a los datos disponibles de los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas acerca de infecciones por citomegalovirus, incluyendo una relación temporal cercana en 21 casos, y una reexposición positiva en 4 casos, se considera que la relación causal entre elranatamab y la infección por citomegalovirus es al menos una posibilidad razonable. Acorde a ello, el PRAC concluyó que se debe actualizar la información de los productos conteniendo elranatamab.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para elranatamab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización.