**I LISA**

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

Üks viaal sisaldab 44 mg elranatamabi 1,1 ml‑s (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

Üks viaal sisaldab 76 mg elranatamabi 1,9 ml‑s (40 mg/ml).

Elranatamab on immunoglobuliini (Ig) G2 ja kapa bispetsiifiline antikeha, mis on tuletatud kahest monokloonsest antikehast. Elranatamabi toodetakse Hiina hamstri munasarja kahe rekombinantse rakuliini abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni veidi pärlendav, värvitu kuni helepruunikas lahus, mille pH on 5,8 ja osmolaarsus ligikaudu 301 mOsm/l.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

ELREXFIO on näidustatud monoteraapiana retsidiveeruva ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes on varem saanud vähemalt kolme ravi, sh ühe immunomoduleeriva ravimi, ühe proteasoomi inhibiitori ja ühe CD38‑vastase antikehaga, ning kellel on haigus viimase ravi ajal progresseerunud.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravis kogenud arst.

ELREXFIO subkutaanse süste peabd manustama asjakohase väljaõppe saanud meditsiinitöötaja, kellel on juurdepääs nõuetekohastele meditsiiniseadmetele, millega saab ravida raskeid kõrvaltoimeid, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) ja immuunefektorrakkudega seostatud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist tuleb teha kliinilise vere analüüs. Välistada tuleb aktiivsete infektsioonide võimalus ja/või rasestumisvõimelistel naistel raseduse võimalus (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Annustamine

*Soovitatav annustamisskeem*

Soovitatavad annused on tiitritavad annused 12 mg 1. päeval ja 32 mg 4. päeval, millele järgneb ravi täisannus 76 mg igal nädalal 2. kuni 24. nädalani (vt tabel 1).

Patsientidel, keda on ravitud vähemalt 24 nädalat ja kellel on tekkinud ravivastus, tuleb manustamiste vahelist intervalli pikendada kahe nädalani. Patsientidel, keda on ravitud vähemalt 24 nädalat iga kahe nädala järel ja kellel on säilinud ravivastus, tuleb manustamiste vahelist intervalli pikendada nelja nädalani.

CRS‑i ja ICANS‑i esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb ELREXFIO’t tiitrida tabelis 1 esitatud annustamisskeemi kohaselt. CRS‑i ja ICANS‑i tekkeriski tõttu tuleb patsiente pärast mõlema tiitritava annuse manustamist 48 tunni jooksul jälgida nende seisundite nähtude ja sümptomite suhtes ja patsiente tuleb juhendada jääma tervishoiuasutuse lähedusse (vt lõik 4.4).

Tabel 1. ELREXFIO annustamisskeem

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Annustamisskeem** | **Nädal/päev** | **Annus** |
| Tiitritav annusa, b | 1. nädal: 1. päev | 1. tiitritav annus | 12 mg |
| 1. nädal: 4. päev | 2. tiitritav annus | 32 mg |
| Üks kord nädalas manustaminea, c, d | 2. kuni 24. nädal: 1. päev | ravi täisannus | 76 mg üks kord nädalas |
| Manustamine iga 2 nädala järeld, e | 25. kuni 48. nädal: 1. päev | ravi täisannus | 76 mg üks kord iga kahe nädala järel |
| Manustamine iga 4 nädala järeld, f, g | alates 49. nädalast: 1. päev | ravi täisannus | 76 mg üks kord iga nelja nädala järel |
| a. Enne ELREXFIO kolme esimese annuse manustamist tuleb manustada premedikatsiooniks kasutatavad ravimpreparaadid. |
| b. Esimese tiitritava annuse (12 mg) ja teise tiitritava annuse (32 mg) manustamise vahele peab jääma vähemalt 2 päeva. |
| b. Teise tiitritava annuse (32 mg) ja ravi esimese täisannuse (76 mg) manustamise vahele peab jääma vähemalt 3 päeva. |
| d. Annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 6 päeva. |
| e. Nende patsientide puhul, kellel tekkis ravivastus. |
| f. Nende patsientide puhul, keda on ravitud vähemalt 24 nädalat iga kahe nädala järel. |
| g. Nende patsientide puhul, kellel säilis ravivastus. |
| Märkus. Soovitused ravi uuesti alustamiseks ELREXFIO’ga pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5. |

*Soovitatav premedikatsioon*

CRS‑i tekkeriski vähendamiseks tuleb järgmist premedikatsiooni manustada ligikaudu 1 tund enne ELREXFIO kolme esimest annust, sh tiitritavat 1. annust, tiitritavat 2. annust ja ravi esimest täisannust, nagu on kirjeldatud tabelis 1 (vt lõik 4.4):

* paratsetamooli 500 mg suukaudselt (või võrdväärset ravimit)
* deksametasooni 20 mg suukaudselt või intravenoosselt (või võrdväärset ravimit)
* difenhüdramiini 25 mg suukaudselt (või võrdväärset ravimit)

Kaaluda tuleb profülaktiliste antimikroobsete ja antiviraalsete ravimite manustamist tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine toksilisuse tõttu

ELREXFIO annuste vähendamine ei ole soovitatav. Manustamist võib olla vaja edasi lükata seoses toksilisuse raviga (vt lõik 4.4).

CRS‑i ja ICANS‑i kõrvaltoimetega seotud soovitatavad toimingud vt vastavalt tabelid 2 ja 3.

Soovitatavad toimingud teiste kõrvaltoimete korral vt tabel 4.

*Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)*

CRS tuleb tuvastada kliinilise avaldumise järgi (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb hinnata palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni teiste põhjuste suhtes ja asjakohaselt ravida. Tuleb kasutada CRS‑i asjakohast toetavat ravi (sh, kuid mitte ainult, palavikualandajad, vedeliku intravenoosne manustamine, vasopressorid, IL‑6 või IL‑6 retseptori inhibiitorid, lisahapnik jne). Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK), hematoloogiliste parameetrite, samuti kopsu-, südame-, neeru- ja maksafunktsiooni jälgimiseks tuleb kaaluda laboratoorsete analüüside tegemist.

Tabel 2. Soovitused CRS‑i raviks

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Raskusastea | Esinevad sümptomid | Toimingud |
| 1. aste | Kehatemperatuur ≥ 38 °Cb | * Ravi katkestada, kuni CRS taandubc.
* Teha toetavat ravi.
 |
| 2. aste | Kehatemperatuur ≥ 38 °C ja kas:* vedelikravile reageeriv hüpotensioon, mis ei vaja vasopressorite kasutamist, ja/või
* madala pealevooluga hapnikravi ninakanüüli kaudud või vabavooluna (*blow-by*)
 | * Ravi katkestada, kuni CRS taandubc.
* Teha toetavat ravi.
* Pärast ELREXFIO järgmise annuse manustamist jälgida patsienti iga päev 48 tunni jooksul. Juhendada patsienti jääma tervishoiuasutuse lähedusse.
 |
| 3. aste(esimene esinemine) | Kehatemperatuur ≥ 38 °C ja kas:* hüpotensioon, mis vajab ühe vasopressori kasutamist koos vasopressiiniga või ilma, ja/või
* hapnikravi kõrge pealevooluga ninakanüülid, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu
 | * Ravi katkestada, kuni CRS taandubc.
* Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
* Enne ELREXFIO järgmise annuse manustamist manustada premedikatsioon.
* Pärast ELREXFIO järgmise annuse manustamist jälgida patsienti iga päev 48 tunni jooksul. Juhendada patsienti jääma tervishoiuasutuse lähedusse.
 |
| 3. aste (korduv) | Kehatemperatuur ≥ 38 °C ja kas:* hüpotensioon, mis vajab ühe vasopressori kasutamist koos vasopressiiniga või ilma, ja/või
* hapnikravi kõrge pealevooluga ninakanüülid, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu
 | * Lõpetada ravi alatiseks.
* Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
 |
| 4. aste | Kehatemperatuur ≥ 38 °C ja kas:* hüpotensioon, mis vajab mitme vasopressori (v.a vasopressiin) kasutamist, ja/või
* positiivse rõhuga hapnikravi (nt pideva positiivse ventilatsioonirõhuga [*continuous positive airway pressure*, CPAP] ravi, bifaasilise positiivse ventilatsioonirõhuga [*bilevel positive airway pressure*, BiPAP] ravi, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon)
 | * Lõpetada ravi alatiseks.
* Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
 |

a. Põhineb Ameerika siirdamise ja rakuravi liidu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) 2019. aasta astmestikul CRS‑i raskuse hindamiseks.

b. Seostatakse CRS‑iga. Palavik ei pruugi esineda alati samaaegselt hüpotensiooniga ega hüpoksiaga, sest seda võivad varjata sekkumised, nt palavikualandajad või tsütokiinivastane ravi.

c. Soovitused ELREXFIO’ga ravi uuesti alustamiseks pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5.

d. Väikese voolukiirusega ninakanüüli puhul on kiirus ≤ 6 l/min ja suure voolukiirusega ninakanüüli puhul on kiirus > 6 l/min.

*Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS*

Neuroloogiliste sümptomite muud põhjused tuleb välistada. Patsiente tuleb kohe hinnata ja ravida raskusastme kohaselt. Raske või eluohtliku neuroloogilise toksilisuse korral tuleb teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi. Patsiente, kellel tekkis pärast ELREXFIO eelmise annuse manustamist 2. või kõrgema astme ICANS, tuleb juhendada jääma tervishoiuasutuse lähedusse ning neid tuleb nähtude ja sümptomite suhtes igapäevaselt jälgida 48 tunni jooksul pärast järgmise annuse manustamist.

**Tabel 3. Soovitused ICANS‑i raviks**

| Raskusastea | Esinevad sümptomidb | Toimingud |
| --- | --- | --- |
| 1. aste | ICE skoor 7...9cvõi teadvuse taseme alanemined: ärkab spontaanselt. | * Katkestada ravi, kuni ICANS taandube.
* Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja täiendavaks hindamiseks ning raviks kaaluda konsulteerimist neuroloogiga.
* Kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimpreparaatide (nt levetiratsetaam) kasutamist krambihoogude ennetamiseks.
 |
| 2. aste | ICE skoor 3...6cvõi teadvuse taseme alanemined: ärkab hääle peale. | * Katkestada ravi, kuni ICANS taandube.
* Manustada 10 mg deksametasoonif intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni manustamist kuni kõrvaltoime leevenemiseni 1. astmele või alla selle, seejärel annust järk-järgult vähendada.
* Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja täiendavaks hindamiseks ja raviks kaaluda konsulteerimist neuroloogi ja teiste spetsialistidega.
* Kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimpreparaatide (nt levetiratsetaam) kasutamist krambihoogude ennetamiseks.
* Pärast ELREXFIO järgmise annuse manustamist jälgida patsienti iga päev 48 tunni jooksul. Juhendada patsienti jääma tervishoiuasutuse lähedusse.
 |
| 3. aste(esimene esinemine) | ICE skoor 0...2cvõi teadvuse taseme alanemined: ärkab ainult taktiilse stiimuli pealevõi krambihoodd, kas:* mis tahes kliinilised fokaalsed või generaliseerunud krambihood, mis taanduvad kiiresti, või
* mittekonvulsiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis taanduvad sekkumisega,

või intrakraniaalse rõhu suurenemine: fokaalne/lokaalne turse aju piltuuringuld | * Katkestada ravi, kuni ICANS taandube.
* Manustada 10 mg deksametasoonif intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni manustamist kuni kõrvaltoime leevenemiseni 1. astmele või alla selle, seejärel annust järk-järgult vähendada.
* Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja täiendavaks hindamiseks ja raviks kaaluda konsulteerimist neuroloogi ja teiste spetsialistidega.
* Kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimpreparaatide (nt levetiratsetaam) kasutamist krambihoogude ennetamiseks.
* Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
* Pärast ELREXFIO järgmise annuse manustamist jälgida patsienti iga päev 48 tunni jooksul. Juhendada patsienti jääma tervishoiuasutuse lähedusse.
 |
| 3. aste (korduv) | ICE skoor 0...2cvõi teadvuse taseme alanemined: ärkab ainult taktiilse stiimuli pealevõi krambihoodd, kas:* mis tahes kliinilised fokaalsed või generaliseerunud krambihood, mis taanduvad kiiresti, või
* mittekonvulsiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis taanduvad sekkumisega,

või intrakraniaalse rõhu suurenemine: fokaalne/lokaalne turse aju piltuuringuld | * Lõpetada ravi alatiseks.
* Manustada 10 mg deksametasoonif intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni manustamist kuni kõrvaltoime leevenemiseni 1. astmele või alla selle, seejärel annust järk-järgult vähendada.
* Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja täiendavaks hindamiseks ja raviks kaaluda konsulteerimist neuroloogi ja teiste spetsialistidega.
* Kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimpreparaatide (nt levetiratsetaam) kasutamist krambihoogude ennetamiseks.
* Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
 |
| 4. aste | ICE skoor 0cvõi teadvuse taseme alanemined, kas:* patsient ei ole äratatav või vajab ärkamiseks tugevat või korduvat taktiilset stiimulit või
* stuupor või kooma

või krambihoodd, kas:* eluohtlikud pikaajalised krambihood (> 5 minuti) või
* korduvad kliinilised või elektrilised krambihood ilma vahepeal ravieelsele tasemele naasmata või

motoorsed leiudd:* sügav fokaalne motoorne nõrkus, nt hemiparees või paraparees

või suurenenud intrakraniaalne rõhk / ajutursed koos muu hulgas järgmiste nähtude/sümptomitega:* difuusne ajuturse aju piltuuringul või
* detserebratsiooni- või dekortikatsiooniasend või
* VI kraniaalnärvi halvatus või
* papillödeem või
* Cushingi triaad
 | * Lõpetada ravi alatiseks.
* Manustada 10 mg deksametasoonif intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni manustamist kuni kõrvaltoime leevenemiseni 1. astmele või alla selle, seejärel annust järk-järgult vähendada.
* Teise võimalusena kaaluda ööpäevas 1000 mg metüülprednisolooni intravenoosset manustamist 3 päeva jooksul.
* Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja täiendavaks hindamiseks ja raviks kaaluda konsulteerimist neuroloogi ja teiste spetsialistidega.
* Kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimpreparaatide (nt levetiratsetaam) kasutamist krambihoogude ennetamiseks.
* Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
 |

Lühend. ICE (*immune effector cell-associated encephalopathy*) = immuunefektorrakkudega seostatud entsefalopaatia.

a. Põhineb ASTCT 2019. aasta astmestikul ICANS‑i raskusastme hindamiseks.

b. Ravi põhineb kõige raskemal juhul, mida ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

c. Kui patsient on äratatav ja suuteline tegema ICE hindamist, hinnake:

orienteeritust (orienteeritust aastas, kuus, linnas, haiglas = 4 punkti); nimetamist (nimetada 3 objekti, nt osutada kellale, pliiatsile, nööbile = 3 punkti); käskude täitmist (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „sulgege oma silmad ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamist (suutlikkust kirjutada standardset lauset = 1 punkt) ja tähelepanu (loendada 100‑st tagasi kümnekaupa = 1 punkt). Kui patsienti ei ole äratatav ja ta ei ole võimeline tegema ICE hindamist (4. astme ICANS) = 0 punkti.

d. Ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

e. Soovitused ravi uuesti alustamiseks ELREXFIO’ga pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5.

f. Kõik viited deksametasooni manustamisele tähendavad kas deksametasooni või võrdväärsete ravimpreparaatide manustamist.

|  |
| --- |
| Tabel 4. Soovitatavad toimingud teiste kõrvaltoimete korral |
| Kõrvaltoimed | Raskusaste | Toimingud |
| Hematoloogilised kõrvaltoimed(vt lõik 4.8) | neutrofiilide absoluutarv alla 0,5 × 109/l | * Katkestada ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on 0,5 × 109/l või suuremb.
 |
| febriilne neutropeenia | * Katkestada ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on 1 × 109/l või suurem ja palavik taandubb.
 |
| hemoglobiinisisaldus alla 8 g/dl | * Katkestada ravi, kuni hemoglobiinisisaldus on 8 g/dl või suuremb.
 |
| trombotsüütide arv alla 25 000/µltrombotsüütide arv 25 000...50 000/µl koos verejooksuga | * Katkestada ravi, kuni trombotsüütide arv on 25 000/µl või suurem ja puuduvad tõendid verejooksu kohtab.
 |
| Teised\* mittehematoloogilised kõrvaltoimeda(vt lõik 4.8) | 3. või 4. raskusaste | * Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime taandub 1. astmele või alla selle või ravieelsele tasemeleb.
* Kui kõrvaltoime ei taandu, lõpetada ravimi manustamine alatiseks.
 |

a. Põhineb USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldiste kriteeriumite (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI‑CTCAE) versioonil 5.0.

b.Soovitused ravi uuesti alustamiseks ELREXFIO’ga pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5 (vt lõik 4.2).

\* Teised peale CRS‑i ja ICANS‑i.

Ravi uuesti alustamine ELREXFIO’ga pärast annuse manustamisega hilinemist

Kui annuse manustamisega hilinetakse, tuleb ravi uuesti alustada tabelis 5 esitatud soovituste järgi ja ravi tuleb jätkata annustamisskeemi kohaselt (vt tabel 1). Premedikatsioon tuleb manustada tabelis 5 esitatud juhiste järgi.

**Tabel 5.** **Soovitused ravi uuesti alustamiseks ELREXFIO’ga pärast annuse manustamisega hilinemist**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Viimane manustatud annus** | **Vahe viimase manustatud annusega** | **Toiming** |
| 1. tiitritav annus (12 mg) | 2 nädalat või vähem (≤ 14 päeva) | Alustage uuesti manustamist 2. tiitritavast annusest (32 mg)a. Taluvuse korral suurendage 4 päeva pärast annus 76 mg‑ni. |
| pikem kui 2 nädalat (> 14 päeva) | Alustage uuesti manustamist 1. tiitritavast annusest (12 mg)a. |
| 2. tiitritav annus (32 mg) | 2 nädalat või vähem (≤ 14 päeva) | Alustage uuesti manustamist 76 mga annusest. |
| pikem kui 2 nädalat ja ≤ 4 nädalat (15...≤ 28 päeva) | Alustage uuesti manustamist 2. tiitritavast annusest (32 mg)a. Taluvuse korral suurendage 1 nädala pärast annus 76 mg‑ni. |
| pikem kui 4 nädalat (> 28 päeva) | Alustage uuesti manustamist 1. tiitritavast annusest (12 mg)a. |
| Mis tahes ravi täisannusega (76 mg) | 12 nädalat või vähem (≤ 84 päeva) | Alustage uuesti manustamist 76 mg annusest. |
| pikem kui 12 nädalat (> 84 päeva) | Alustage uuesti manustamist 1. tiitritavast annusest (12 mg)a. Taluvuse korral suurendage 1 nädala pärast annus 76 mg‑ni. |

a. Enne ELREXFIO annust tuleb manustada premedikatsiooniks kasutatavad ravimpreparaadid.

*Ravi kestus*

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

*Vahelejäänud annused*

Kui annus jääb vahele, tuleb annus manustada nii kiiresti kui võimalik ja nõutava intervalli säilitamiseks annuste vahel tuleb annustamisskeemi vajadusel kohandada (vt tabel 1).

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

*Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] > 30 ml / min / 1,73 m2 ). Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (üldbilirubiin > 1...1,5 korda üle ULN‑i ja ASAT-i mis tahes väärtus või üldbilirubiin ≤ ULN‑i ja ASAT > ULN‑i) (vt lõik 5.2).

*Lapsed*

Puudub ELREXFIO asjakohane kasutus lastel hulgimüeloomi ravi näidustusel.

Manustamisviis

ELREXFIO on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja.

Vajalik annus tuleb süstida kõhu nahaalusesse koesse (eelistatav süstekoht). Teise võimalusena võib süstida reie nahaalusesse koesse.

ELREXFIO’t ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk punetab või on nahaaluste verevalumitega, hell, tihenenud või armidega.

Ravimpreparaadi käsitsemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

**4.4** **Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimpreparaadi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

ELREXFIO’t saavatel patsientidel võib tekkida CRS, sh eluohtlikud või surmaga lõppevad reaktsioonid. CRS‑i kliinilised nähud ja sümptomid võivad olla muu hulgas, kuid mitte ainult, palavik, hüpoksia, külmavärinad, hüpotensioon, tahhükardia, peavalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine(vt lõik 4.8).

CRS‑i tekkeriski vähendamiseks tuleb ravi alustada tiitritava annustamisskeemi järgi ja seetõttu tuleb patsiente pärast ELREXFIO manustamist jälgida. CRS‑i tekkeriski vähendamiseks tuleb enne kolme esimest annust manustada premedikatsiooniks kasutatavad ravimpreparaadid (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb juhendada CRS‑i kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel pöörduma erakorralise meditsiini osakonda.

CRS‑i esimeste nähtude avaldumisel tuleb ravi ELREXFIO’ga kohe katkestada ja patsiente hinnata hospitaliseerimisvajaduse suhtes. CRS‑i tuleb ravida lõigus 4.2 esitatud soovituste kohaselt ja edasist ravi tuleb kaaluda tervishoiuasutuse siseste suuniste järgi. Tuleb kasutada CRS‑i asjakohast toetavat ravi (sh, kuid mitte ainult, palavikualandajad, vedeliku intravenoosne manustamine, vasopressorid, IL‑6 või IL‑6 retseptori inhibiitorid, lisahapnik jne). Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK), hematoloogiliste parameetrite, samuti kopsu-, südame-, neeru- ja maksafunktsiooni jälgimiseks tuleb kaaluda laboratoorsete analüüside tegemist.

Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS

Pärast ravi ELREXFIO’ga võib tekkida tõsine või eluohtlik neuroloogiline toksilisus, sh ICANS (vt lõik 4.8). Ravi ajal tuleb patsiente jälgida neuroloogilise toksilisuse nähtude ja sümptomite (nt teadvuse taseme alanemine, krambihood ja/või motoorne nõrkus) suhtes.

Patsiente tuleb juhendada neuroloogilise toksilisuse kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel pöörduma erakorralise meditsiini osakonda.

Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS‑i esimese nähu ilmnemisel tuleb ravi ELREXFIO’ga katkestada ja kaaluda neuroloogilist hindamist. Neuroloogilise toksilisuse (nt ICANS) üldine ravi on kokku võetud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

ICANS‑i tekkevõimaluse tõttu tuleb patsientidel soovitada tiitritava annustamisskeemi ajal ning 48 tunni jooksul pärast mõlema (2) tiitritava annuse manustamist ja mis tahes uue neuroloogilise sümptomi tekkimisel mitte juhtida sõidukeid ega käsitseda potentsiaalselt ohtlikke masinaid (vt lõigud 4.2 ja 4.7).

Infektsioonid

ELREXFIO’ga ravitud patsientidel on teatatud rasketest, eluohtlikest või surmaga lõppenud infektsioonidest (vt lõik 4.8). ELREXFIO’ga ravi ajal on esinenud uusi viirusinfektsioone või viirusinfektsioonide reaktivatsioone, sh tsütomegaloviirusinfektsiooni ja/või selle reaktivatsiooni. ELREXFIO’ga ravi ajal on esinenud ka progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

Aktiivsete infektsioonidega patsientidel ei tohi ravi alustada. Enne ELREXFIO’ga ravi alustamist ja selle ajal tuleb patsiente jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja teha asjakohast ravi. Infektsiooni raskusastmest lähtuvalt tuleb ravi ELREXFIO’ga katkestada, nagu on näidatud tabelis 4 teiste mittehematoloogiliste kõrvaltoimete kohta (vt lõik 4.2).

Kaaluda tuleb profülaktiliste antimikroobsete (nt *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletiku ennetamiseks) ja antiviraalsete ravimite (nt vöötohatise reaktivatsiooni ennetamiseks) manustamist tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt.

Neutropeenia

ELREXFIO’ga ravitud patsientidel on teatatud neutropeeniast ja febriilsest neutropeeniast (vt lõik 4.8).

Enne ELREXFIO’ga ravi alustamist ja perioodiliselt selle ajal tuleb teha kliinilise vere analüüse. ELREXFIO’ga ravi tuleb katkestada, nagu on näidatud tabelis 4 (vt lõik 4.2). Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes. Tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt tuleb teha toetavat ravi.

Hüpogammaglobulineemia

ELREXFIO’t saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemiast (vt lõik 4.8).

Ravi ajal tuleb jälgida immunoglobuliinide sisaldust. Kui IgG sisaldus väheneb alla 400 mg/dl, tuleb kaaluda ravi subkutaanse või intravenoosse immunoglobuliiniga (IVIG) ja patsiente tuleb ravida tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt, sh rakendada ettevaatusabinõusid infektsioonide vältimiseks ja teha profülaktilist antimikroobset ravi.

Elusviirusvaktsiinide samaaegne kasutamine

Elusviirusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal ELREXFIO’ga ja pärast seda ei ole uuritud. Vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 4 nädala jooksul enne esimese annuse manustamist, ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**4.5** **Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ELREXFIO’ga ei ole uuritud.

ELREXFIO’ga ravi alustamisega seostatud tsütokiinide esialgne vabanemine võib inhibeerida P450 (CYP) ensüüme. Eeldatavasti on suurim risk koostoimeteks tiitrimisega annustamisskeemi ajal ja kuni 14 päeva jooksul pärast seda ning CRS‑i juhu ajal ja kuni 14 päeva pärast seda. Selle aja jooksul tuleb jälgida toksilisust või ravimpreparaadi kontsentratsioone patsientidel, kes saavad samaaegselt tundlikke, kitsa terapeutilise vahemikuga CYP substraate (nt tsüklosporiin, fenütoiin, siroliimus ja varfariin). Vajadusel tuleb kohandada samaaegselt manustatava ravimpreparaadi annust.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Enne ravi alustamist ELREXFIO’ga tuleb rasestumisvõimelisi naisi raseduse suhtes kontrollida.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ELREXFIO’ga ja 6 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Elranatamabi rasedusaegse kasutamisega seotud riskide hindamiseks puuduvad andmed inimeste ja loomade kohta. Teadaolevalt läbib inimese immunoglobuliin (IgG) pärast raseduse esimest trimestrit platsentaarbarjääri. Toimemehhanismil põhinevalt võib elranatamab rasedale manustamise korral kahjustada loodet ja seetõttu ei ole ELREXFIO kasutamine raseduse ajal soovitatav.

ELREXFIO’t seostatakse hüpogammaglobulineemiaga, mistõttu tuleb kaaluda immunoglobuliinisisalduse hindamist ELREXFIO’ga ravitud emade vastsündinutel.

Imetamine

Ei ole teada, kas elranatamab eritub rinnapiima või loomade piima, avaldab toimet rinnaga toidetavale imikule või rinnapiima tekkele. Teadaolevalt erituvad inimese IgG‑d rinnapiima. Riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada ja seega ei ole imetamine soovitatav ravi ajal ELREXFIO’ga ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Elranatamabi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Elranatamabi toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

ELREXFIO mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

ICANS‑i tekkevõimaluse tõttu on ELREXFIO’ga ravitavatel patsientidel teadvuse taseme alanemise risk (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada mõlema (2) tiitritava annuse manustamise ajal ning 48 tunni jooksul pärast seda ja mis tahes uue neuroloogilise toksilisuse tekke korral kuni kõigi neuroloogiliste sümptomite taandumiseni mitte juhtida sõidukeid ega käsitseda potentsiaalselt ohtlikke masinaid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on CRS (57,9%), aneemia (54,1%), neutropeenia (45,9%), väsimus (44,8%), ülemiste hingamisteede infektsioon (42,6%), reaktsioon süstekohal (38,3%), kõhulahtisus (41,5%), kopsupõletik (38,3%), trombotsütopeenia (36,1%), lümfopeenia (30,1%), söögiisu vähenemine (27,3%), palavik (28,4%), lööve (27,9%), artralgia (25,7%), hüpokaleemia (23,5%), iiveldus (21,9%), nahakuivus (21,9%) ja düspnoe (20,8%).

Tõsised kõrvaltoimed on kopsupõletik (31,7%), sepsis (15,8%), CRS (12,6%), aneemia (5,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (5,5%), kuseteede infektsioon (3,8%), febriilne neutropeenia (2,7%), kõhulahtisus (2,7%),düspnoe (2,2%) ja palavik (2,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 6 on kokkuvõtlikult esitatud soovitatava annustamiskeemi järgi ELREXFIO’ga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed (N = 183 sealhulgas 64 patsienti, kes olid varem saanud ravi BCMA‑vastase antikeha-ravimi konjugaadiga või kimäärse antigeeniretseptoriga (*chimeric antigen receptor*, CAR) T‑raku ravi [(B‑tugikohort]). Ravi mediaankestus oli 4,1 kuud (vahemikus 0,03...20,3). ELREXFIO ohutusandmeid hinnati ka kogu ravitud populatsioonis (N = 265), kus täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse kategoorias esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras, kui see on asjakohane.

**Tabel 6.** **Uuringus MagnetisMM‑3 ELREXFIO soovitatava annusega ravitud hulgimüeloomiga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed**

| **Organsüsteemi klass** | **Kõrvaltoime** | **Esinemissagedus****(kõik raskusastmed)** | **N = 183** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kõik raskus-astmed (%)** | **3. või 4. aste (%)** |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** | kopsupõletika | väga sage | 38,3 | 25,7 |
| sepsisb | väga sage | 18,6 | 13,1 |
| ülemiste hingamisteede infektsioon | väga sage  | 42,6 | 6,0 |
| kuseteede infektsioon | väga sage | 13,7 | 6,0 |
| tsütomegaloviirus­infektsioonc | sage | 9,3 | 2,2 |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** | neutropeenia | väga sage | 45,9 | 44,3 |
| aneemia | väga sage | 54,1 | 42,6 |
| trombotsütopeenia | väga sage | 36,1 | 26,2 |
| lümfopeenia | väga sage | 30,1 | 27,9 |
| leukopeenia | väga sage | 18,6 | 13,1 |
| febriilne neutropeenia | sage | 2,7 | 2,7 |
| **Immuunsüsteemi häired** | tsütokiinide vabanemise sündroom | väga sage | 57,9 | 0,5 |
| hüpogammaglobulineemia | väga sage | 16,4 | 2,7 |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** | söögiisu vähenemine | väga sage | 27,3 | 1,1 |
| hüpokaleemia | väga sage | 23,5 | 9,3 |
| hüpofosfateemia | sage | 6,6 | 0,5 |
| **Närvisüsteemi häired** | perifeerne neuropaatiad | väga sage | 16,9 | 1,1 |
| peavalu | väga sage | 19,7 | 0 |
| immuunefektorrakkudega seostatud neurotoksilisuse sündroom (ICANS) | sage | 3,3 | 1,1 |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** | düspnoe | väga sage | 20,8 | 4,9 |
| **Seedetrakti häired** | kõhulahtisus | väga sage | 41,5 | 2,7 |
| iiveldus | väga sage | 21,9 | 0 |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** | löövee | väga sage | 27,9 | 0 |
| nahakuivus | väga sage | 21,9 | 0 |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** | artralgia | väga sage | 25,7 | 1,6 |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** | reaktsioon süstekohal | väga sage | 38,3 | 0 |
| palavik | väga sage | 28,4 | 3,3 |
| väsimus | väga sage | 44,8 | 6,0 |
| **Uuringud** | transaminaaside aktiivsuse suurenemine | väga sage | 16,9 | 5,5 |

a. Kopsupõletik hõlmab kopsupõletikku, COVID‑19 kopsupõletikku, bronhopulmonaalset aspergilloosi, alumiste hingamisteede infektsiooni, alumiste hingamisteede bakteriaalset infektsiooni, alumiste hingamisteede seeninfektsiooni, *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletikku, adenoviiruse põhjustatud kopsupõletikku, bakteriaalset kopsupõletikku, tsütomegaloviiruse põhjustatud kopsupõletikku, fungaalset kopsupõletikku, gripi põhjustatud kopsupõletikku, *Pseudomonas*’e põhjustatud kopsupõletikku, viiruslikku kopsupõletikku, atüüpilist kopsupõletikku, koroonaviiruse põhjustatud kopsupõletikku, *Haemophilus*’e põhjustatud kopsupõletikku, pneumokoki põhjustatud kopsupõletikku, respiratoor-süntsütiaalviiruse põhjustatud kopsupõletikku, aspiratsioonipneumooniat.

b. Sepsis hõlmab sepsist, baktereemiat, seadmega seotud baktereemiat, seadmega seotud sepsist, *Escherichia* põhjustatud baktereemiat, *Escherichia* põhjustatud sepsist, *Klebsiella* põhjustatud sepsist, *Pseudomonas*’e põhjustatud sepsist, septilist šokki, stafülokoki põhjustatud baktereemiat, stafülokoki põhjustatud sepsist, streptokoki põhjustatud sepsist, urosepsist, kampülobakteri põhjustatud baktereemiat.

c. Tsütomegaloviirusinfektsioon hõlmab tsütomegaloviirusinfektsiooni reaktivatsiooni, tsütomegaloviirusinfektsiooni, tsütomegaloviiruskorioretiniiti, tsütomegaloviirusgastroenteriiti, tsütomegaloviiruse vireemiat.

d. Perifeerne neuropaatia hõlmab perifeerset sensoorset neuropaatiat, paresteesiat, perifeerset sensomotoorset neuropaatiat, düsesteesiat, perifeerset neuropaatiat, perifeerset motoorset neuropaatiat, Guillaini-Barré sündroomi, hüpesteesiat, neuralgiat, polüneuropaatiat.

e. Lööve hõlmab eksfoliatiivset dermatiiti, generaliseerunud eksfoliatiivset dermatiiti, erüteemi, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroomi, löövet, erütematoosset löövet, makuloosset löövet, makulopapuloosset löövet, pustuloosset löövet, ravimiga seotud sümmeetrilist intertriginoosset ja fleksuraalset eksanteemi, epidermolüüsi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)*

CRS esines 57,9% soovitatava annustamisskeemi järgi ELREXFIO’t saanud patsientidest; 1. astme CRS tekkis 43,7%, 2. astme CRS tekkis 13,7% ja 3. astme CRS tekkis 0,5% patsientidest. Enamikul patsientidest tekkis CRS pärast esimest tiitritavat annust (43,2%) või teist tiitritavat annust (19,1%); 7,1% patsientidest tekkis CRS pärast ravi esimest täisannust ja 1,6% patsientidest pärast järgmist annust. CRS retsidiveerus 13,1% patsientidest. CRS‑i avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 2 päeva (vahemik 1...9 päeva) pärast viimast manustatud annust, mediaankestus oli 2 päeva (vahemik 1...19 päeva).

Neil patsientidel, kellel tekkis CRS, olid sellega seostatud sümptomid muu hulgas palavik (99,0%), hüpotensioon (21,0%) ja hüpoksia (11,4%); 34%‑le manustati CRS‑i raviks totsilizumabi (või siltuksimabi) ja 15,1% said kortikosteroide.

*Immuunefektorrakkudega seostatud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)*

ICANS‑i esines 3,3% soovitatava annustamisskeemi järgi ELREXFIO’t saanud patsientidest; 1. astme ICANS tekkis 0,5%, 2. astme ICANS 1,6% ja 3. astme ICANS 1,1% patsientidest. Enamikul patsientidest tekkis ICANS pärast esimest tiitritavat annust (2,7%), 1 patsiendil (0,5%) tekkis ICANS pärast teist tiitritavat annust ja 1 patsiendil (0,5%) tekkis ICANS pärast järgmist annust. ICANS retsidiveerus 1,1% patsientidest. ICANS‑i avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli 3 päeva (vahemik 1...4 päeva) pärast viimast manustatud annust, mediaankestus oli 2 päeva (vahemik 1...18 päeva).

ICANS võib avalduda samaaegselt CRS‑iga, pärast CRS‑i taandumist või ilma CRS‑ita. ICANS‑i kõige sagedasemad sümptomid olid teadvuse taseme alanemine ning 1. või 2. astme immuunefektorrakkudega seostatud entsefalopaatiale (ICE) vastav skoor (vt tabel 3). Neist patsientidest, kellel tekkis ICANS, said 66,7% ICANS‑i raviks kortikosteroide, 33,3% said totsilizumabi (või siltuksimabi), 33,3% said levetiratsetaami ja 16,7% said anakinrat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Sümptomid ja nähud

Kliinilistes uuringutes on üleannustamise kogemus minimaalne. Elranatamabi maksimaalselt talutavat annust ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 76 mg üks kord nädalas.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja kohe tuleb alustada asjakohast toetavat ravi.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC‑kood: L01FX32

Toimemehhanism

Elranatamab on bispetsiifiline T‑rakke kaasav antikeha, mis seondub T‑rakkudel CD3‑epsiloniga ja plasmarakkudel, plasmablastidel ning hulgimüeloomirakkudel B‑rakkude küpsemise antigeeniga (*B‑cell maturation antigen*, BCMA). Elranatamabi seondumine BCMA‑ga kasvajarakkudel ning CD3‑ga T‑rakkudel toimub sõltumatult natiivsete T‑rakkude retseptorite spetsiifilisusest ega sõltu peamise koesobivuskompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) 1. klassi molekulidest. Elranatamab aktiveeris T‑rakud, tõi kaasa proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemise ja põhjustas hulgimüeloomirakkude lüüsi.

Farmakodünaamilised toimed

*Immunogeensus*

Uuringus MagnetisMM‑3 tuvastati ravi ajal elranatamabi soovitatava annusega ravimivastased antikehad 9,5% osalejatest. Ei leitud tõestusmaterjali, et ravimivastased antikehad omaksid mõju farmakokineetikale, ohutusele või efektiivsusele, kuid andmeid on veel piiratud hulgal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Retsidiveeruv või refraktaarne hulgimüeloom*

ELREXFIO monoteraapia efektiivsust hinnati avatud, randomeerimata, mitmekeskuselises II faasi uuringus retsidiveeruva või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel (MagnetisMM‑3). Uuringusse kaasati patsiendid, kelle haigus ei allunud ravile vähemalt ühe proteasoomi inhibiitoriga (PI), ühe immunomoduleeriva ravimi ja ühe CD38‑vastase monokloonse antikehaga. Uuringusse MagnetisMM‑3 kaasati 123 patsienti, kes ei olnud varem saanud BCMA‑vastast ravi (keskne A‑kohort). Patsientidel oli uuringusse registreerimise ajal rahvusvahelise müeloomi töörühma (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumite järgi mõõdetav haigus. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli uuringu alguses ECOG‑i (Ida onkoloogiaalane koostöörühm, *Eastern Cooperative Oncology Group*) skoor ≤ 2, piisavad näitajad luuüdi funktsiooni kohta (neutrofiilide absoluutarv ≥ 1,0 × 109/l, trombotsüütide arv ≥ 25 × 109/l, hemoglobiinisisaldus ≥ 8 g/dl), neeru- (CrCL ≥ 30 ml/min) ja maksafunktsiooni kohta (aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ≤ 2,5 × üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), üldbilirubiin ≤ 2 × ULN) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ≥ 40%. Uuringusse ei registreeritud patsiente, kellel oli loiu kuluga hulgimüeloom (*smouldering multiple myeloma*, SMM); aktiivne plasmarakk-leukeemia; amüloidoos; POEMS’i sündroom (polüneuropaatia, organomegaalia, endokrinopaatia, monokloonsete plasmarakkude häire ja nahamuutused); kellele oli 12 nädalat enne uuringusse registreerimist tehtud tüvirakkude siirdamine; aktiivne infektsioon või kliiniliselt oluline neuropaatia või kardiovaskulaarne haigus.

Ravi 1. päeval manustati patsientidele subkutaanselt ELREXFIO tiitritav annus 12 mg, 4. päeval tiitritav annus 32 mg ja sellele järgnes ELREXFIO ravi esimese täisannuse (76 mg) manustamine 8. päeval. Seejärel manustati patsientidele üks kord nädalas 76 mg. Pärast 24 nädalat muudeti nendel patsientidel, kes saavutasid IMWG järgi osalise või sellest parema ravivastuse, mis oli püsinud vähemalt 2 kuud, manustamise intervalli ühelt nädalalt 2 nädalale, ja pärast vähemalt 24 nädala jooksul iga 2 nädala järel 76 mg manustamist 2 nädalalt 4 nädalale (vt lõik 4.2).

Keskses A‑kohordis ravitud 123 patsiendi mediaanvanus oli 68 aastat (vahemik 36...89 aastat), kusjuures 19,5% patsientidest olid vanuses ≥ 75 aastat. Patsientidest 44,7% olid naised; 58,5% valgenahalised; 13,0% asiaadid; 8,9% ladinaameeriklased ja 7,3% mustanahalised. Uuringusse registreerimisel oli haiguse staadium uuendatud rahvusvahelise klassifitseerimissüsteemi järgi (*revised international staging system*, R‑ISS) 22,8% juhtudest I staadium; 55,3% juhtudest II staadium ja 15,4% juhtudest III staadium. Mediaanaeg alates hulgimüeloomi esmasest diagnoosist kuni uuringusse registreerimiseni oli 72,9 kuud (vahemik 16...228 kuud). Patsiendid olid varem saanud 5 ravi (mediaan) (vahemik 2...22); 96,0% patsientidest olid varem saanud ≥ 3 ravi. Patsientidest 96,7%‑l oli haigus refraktaarne kolme müeloomiravi suhtes ja 95,9%‑l oli haigus refraktaarne viimase ravi suhtes. Autoloogsete tüvirakkude siirdamine oli varem tehtud 68,3%‑le patsientidest ja 5,7% patsientidest oli varem tehtud allogeensete tüvirakkude siirdamine. Suure riskiga tsütogeneetilised muutused [t(4;14), t(14;16) või del(17p)] olid 25,2% patsientidest. Pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamiskomisjoni (*Blinded Independent Central Review*, BICR) hinnangu kohaselt oli 31,7% patsientidest enne uuringu algust ekstramedullaarne haigus [mis tahes plasmotsütoomi (ekstramedullaarse ja/või paramedullaarse) olemasolu koos pehmekoe komponendiga].

Efektiivsuse tulemused põhinesid ravivastuse määral ja ravivastuse kestusel (*duration of response*, DOR), mida BICR hindas IMWG kriteeriumite järgi. Efektiivsuse tulemused keskse A‑kohordi kohta on esitatud tabelis 7. Järelkontrolli perioodi mediaankestus (vahemik) alates algannuse manustamisest oli ravivastuse saavutanutel 27,9 kuud (vahemik 3,6...36,8 kuud).

**Tabel 7. Efektiivsuse tulemused keskse A‑kohordi kohta uuringus MagnetisMM‑3**

|  | Varem BCMA‑vastast ravi mittesaanud patsiendid(keskne A‑kohort) |
| --- | --- |
|  | **Kõik ravitud patsiendid (N = 123)** |
| Objektiivne ravivastuse määr (ORR: sCR + CR + VGPR + PR), n (%) (95% CI) | 75 (61,0%)(51,8; 69,6) |
| Range täielik ravivastus (sCR) | 20 (16,3%) |
| Täielik ravivastus (CR) | 26 (21,1%) |
| Väga hea osaline ravivastus (VGPR) | 23 (18,7%) |
| Osaline ravivastus (PR) | 6 (4,9%) |
| Täielik ravivastuse määr (sCR + CR), n (%)(95% CI) | 46 (37,4%)(28,8; 46,6) |
| Aeg esmase ravivastuseni (kuud)Ravivastuse saavutanute arvMediaanVahemik | 751,22(0,9; 7,4) |
| Ravivastuse kestus (DOR) (kuud)Ravivastuse saavutanute arvMediaan (95% CI)Määr 12. kuul (95% CI)Määr 24. kuul (95% CI) | 75NE (NE, NE)73,4 (61,4; 82,1)66,9 (54,4; 76,7) |
| Negatiivse MRD‑ga patsientide osakaala CR‑i või sCR‑i saavutanud patsientidest, kellel hinnati MRD‑d (MRD‑d hinnati 31 patsiendil 46‑st CR‑i või sCR‑i saavutanud patsiendist)n (%)95% CI (%) | 28 (90,3%)(74,2; 98,0) |
| Lühendid. CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; NE (*not estimable*) = ei olnud hinnatav; MRD (*minimal residual disease*) = minimaalne jääkkasvaja |
| a. Lävendiga 10–5, järgmise põlvkonna sekveneerimisanalüüs clonoSEQ (*Next Generation Sequencing clonoSEQ assay*, Adaptive Biotechnologies). |

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ELREXFIO’ga läbi viidud uuringute tulemusi hulgimüeloomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Farmakokineetika parameetrid on esitatud geomeetriliste keskmistena (variatsioonikordaja %) seondumata elranatamabi kohta, kui ei ole nimetatud teisiti. Elranatamabi Cmax ja AUCtau suurenesid pärast esimest subkutaanset annust annusega proportsionaalselt kogu hinnatud, subkutaanselt manustatud annuste vahemikus (~6...76 mg). Akumuleerumise mediaansuhe 24‑nädalase manustamise järel võrreldes elranatamabi esimese subkutaanse 76 mg annuse manustamisega oli Cmax‑i ja AUCtau järgi vastavalt 6,6‑ ja 11,2‑kordne. Elranatamabi eeldatav Cavg, Cmax ja Ctrough ning täheldatud Ctrough on esitatud tabelis 8.

|  |
| --- |
| **Tabel 8. Elranatamabi farmakokineetika parameetrid pärast soovitatava annuse manustamist** |
| **Ajapunkt** | **Parameetrid** |
| **Eeldatavad** | **Täheldatud** |
|  | **Cavg****(µg/ml)** | **Cmax****(µg/ml)** | **Ctrough****(µg/ml)** | **Ctroughd****(µg/ml)** |
| Iganädalase annuse lõpp (24. nädal) | 32,0 (46%) | 33,0 (46%) | 30,5 (48%) | 32,2 (71%) |
| Tasakaalukontsentratsioon (manus­tamisel iga kahe nädala järel)a, b | 17,7 (53%) | 19,5 (51%) | 15,1 (60%) | 16,5 (59%) |
| Tasakaalukontsentratsioon (manustamisel iga 4 nädala järel)a, c | 8,8 (58%) | 11,5 (54%) | 5,9 (78%) | 6,7 (76%) |

a. Farmakokineetika eeldatavad parameetrid on esitatud ravivastuse saavutanud patsientide kohta.

b. Elranatamabi üks kord kahe nädala jooksul manustamise eeldatavat ekspositsiooni tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on ligikaudselt hinnatud 48. nädalal.

c. Elranatamabi üks kord 4 nädala jooksul manustamise eeldatavat ekspositsiooni tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on ligikaudselt hinnatud 72. nädalal.

d. Elranatamabi Ctrough on esitatud geomeetrilise keskmisena (variatsioonikoefitsient, %). Kontsentratsioonid enne annuse manustamist 7. tsükli 1. päeval (n = 40), 13. tsükli 1. päeval (n = 23) ja 25. tsükli 1. päeval (n = 10) näitavad Ctrough‑d tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vastavalt iga nädal, 2 nädala järel ja 4 nädala järel manustamise korral.

Imendumine

Elranatamabi eeldatav keskmine biosaadavus on subkutaanse manustamise korral 56,2%. Tmax‑i mediaan on pärast elranatamabi subkutaanset manustamist kõigi annuste puhul vahemikus 3...7 päeva.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal oli seondumata elranatamabi eeldatav keskmine jaotusruumala tsentraalses vedelikuruumis 4,78 l (variatsioonikordaja 69%) ja perifeerses vedelikuruumis 2,83 liitrit.

Eritumine

Elranatamabi eeldatav geomeetriline keskmine poolväärtusaeg on 24. nädalal pärast 76 mg annuse üks kord nädalas manustamist 22 päeva (variatsioonikordaja 64%). Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal oli elranatamabi eeldatav keskmine kliirens 0,324 l ööpäevas (variatsioonikordaja 100%).

Patsientide erirühmad

Elranatamabi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (36...89 aastat), soo (167 meest, 154 naist), rassi (193 valgenahalist, 49 asiaati, 29 mustanahalist) ega kehakaalu põhjal (37...160 kg).

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole elranatamabiga uuringuid tehtud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitavad, et kerge neerukahjustus (60 ml / min / 1,73 m2 ≤ hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 90 ml / min / 1,73 m2) ega mõõdukas neerukahjustus (30 ml / min / 1,73 m2 ≤ eGFR < 60 ml / min / 1,73 m2) elranatamabi farmakokineetikat oluliselt ei mõjutanud. Raske neerukahjustusega (eGFR alla 30 ml / min / 1,73 m2) patsientide kohta on andmed piiratud.

*Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole elranatamabiga uuringuid tehtud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitavad, et kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > 1...1,5 × ULN‑i ja ASAT‑i mis tahes väärtus või üldbilirubiin ≤ ULN‑i ja ASAT > ULN‑i) ei mõjutanud oluliselt elranatamabi farmakokineetikat. Mõõduka (üldbilirubiin > 1,5...3,0 × ULN ja ASAT‑i mis tahes väärtus) või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > 3,0 × ULN‑i ja ASAT‑i mis tahes väärtus) patsientide kohta andmed puuduvad.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kartsinogeensus ja mutageensus

Elranatamabi võimaliku kartsinogeensuse ja genotoksilisuse hindamiseks ei ole loomkatseid tehtud.

Reproduktsioonitoksilisus ja fertiilsus

Elranatamabi toime hindamiseks fertiilsusele ja reproduktsioonile ning loote arengule ei ole loomkatseid tehtud.

Suguküpsetel Jaava makaakidel tehtud 13‑nädalases korduvtoksilisuse uuringus ei täheldatud pärast kuni annuse 6 mg/kg üks kord nädalas (AUC järgi hinnatud ekspositsiooni põhjal ligikaudu 6,5 korda suurem annus kui soovitatav annus inimestel) manustamist märkimisväärseid toimeid isas- ega emasloomade suguelunditele.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Dinaatriumedetaat

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Polüsorbaat 80

Sahharoos

Süstevesi

**6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast viaali avamist, sealhulgas säilitamine ettevalmistatud süstaldes, on tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2 °C…8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C…8 °C, välja arvatud juhul, kui valmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

1,1 ml lahust punnkorgi (butüülkummist) ja alumiiniumkatte ning eemaldatava plastkorgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 44 mg elranatamabi.

Pakendi suurus: 1 viaal.

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

1,9 ml lahust punnkorgi (butüülkummist) ja alumiiniumkatte ning eemaldatava plastkorgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 76 mg elranatamabi.

Pakendi suurus: 1 viaal.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus tarnitakse kasutusvalmis lahusena, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada. Mitte loksutada.

ELREXFIO on selge kuni veidi pärlendav ja värvitu kuni helepruunikas lahus. Kui lahuse värvus on muutunud või see sisaldab osakesi, ei tohi seda manustada.

ELREXFIO ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

Juhised ettevalmistamiseks

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahuse viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Olenevalt vajalikust annusest tuleb ELREXFIO ettevalmistamisel järgida allpool esitatud juhiseid (vt tabel 9). Mõlema tiitritava annuse jaoks on soovitatav kasutada üheannuselist 44 mg / 1,1 ml (40 mg/ml) viaali.

|  |
| --- |
| **Tabel 9. ELREXFIO ettevalmistamise juhised** |
| Vajalik annus | Annuse maht |
| 12 mg (1. tiitritav annus) | 0,3 ml |
| 32 mg (2. tiitritav annus) | 0,8 ml |
| 76 mg (ravi täisannus) | 1,9 ml |

Hävitamine

Viaal ja selle järelejäänud sisu tuleb pärast ühekordset kasutamist ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1770/001

EU/1/23/1770/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. detsember 2023

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. november 2024

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**II LISA**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

# A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Wyeth BioPharma

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

Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

# C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

# D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
* **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus ELREXFIO’t turustatakse, saavad kõik patsiendid/hooldajad, kes hakkavad eeldatavasti elranatamabi kasutama, patsiendi teabekaardi, millega teavitatakse patsiente ja selgitatakse neile CRS‑i ja neuroloogilise toksilisusega, sh ICANS‑iga seotud riske. Patsiendi teabekaardil on ka hoiatus patsienti ravivale tervishoiutöötajale selle kohta, et patsiendile manustatakse elranatamabi.

Patsiendi teabekaart peab sisaldama järgmisi olulisi teemasid.

* CRS‑i ja ICANS‑i oluliste nähtude ja sümptomite kirjeldus.
* Meeldetuletus, et nad peavad jääma tervishoiuasutuse lähedusse ning neid tuleb 48 tunni jooksul pärast esimese 2 tiitritava annuse manustamist iga päev jälgida nähtude ja sümptomite suhtes.
* Kirjeldus, millal pöörduda kiiresti tervishoiuasutusse või kutsuda kiirabi, juhul kui avalduvad CRS‑i või ICANS‑i nähud ja sümptomid.
* Ravimi välja kirjutanud arsti kontaktandmed.

# E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14‑a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| **Kirjeldus** | **Kuupäev** |
| --- | --- |
| Elranatamabi monoteraapia efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks retsidiveeruva ja refraktaarse hulgimüeloomi näidustusel täiskasvanud patsientidel, kes on varem saanud vähemalt kolm ravi, sh ühe immunomoduleeriva ravimi, ühe proteasoomi inhibiitori ja ühe CD38‑vastase antikehaga, ning kellel on haigus viimase ravi ajal progresseerunud,esitab müügiloa hoidja tulemused uuringu C1071005 (randomeeritud III faasi uuring elranatamabiga monoteraapia ja elranatamabi + daratumumabiga ravi võrdlemiseks daratumumabi + pomalidomiidi + deksametasooniga raviga retsidiveeruva ja refraktaarse hulgimüeloomiga osalejatel, kes on varem saanud vähemalt ühe ravi, sh lenalidomiidi ja PI‑ga) kohta. | juuni 2027 |

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

# A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP (44 mg / 1,1 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

*elranatamabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1,1 ml viaal sisaldab 44 mg elranatamabi (40 mg/ml).

**3. ABIAINED**

Abiained: dinaatriumedetaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal (44 mg / 1,1 ml)

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte loksutada.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1770/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT (44 mg / 1,1 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

ELREXFIO 40 mg/ml süstevedelik

*elranatamabum*

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

44 mg / 1,1 ml

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP (76 mg / 1,9 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus

*elranatamabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1,9 ml viaal sisaldab 76 mg elranatamabi (40 mg/ml).

**3. ABIAINED**

Abiained: dinaatriumedetaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal (76 mg / 1,9 ml)

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte loksutada.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1770/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille’ mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D‑vöötkood**

Lisatud on 2D‑vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT (76 mg / 1,9 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

ELREXFIO 40 mg/ml süstevedelik

*elranatamabum*

s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

76 mg / 1,9 ml

**6. MUU**

# B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus**

elranatamab (*elranatamabum*)

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
* Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on ELREXFIO ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse ELREXFIO’t

3. Kuidas ELREXFIO’t manustatakse

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas ELREXFIO’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on ELREXFIO ja milleks seda kasutatakse**

ELREXFIO on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet elranatamabi. Seda kasutatakse teatud tüüpi luuüdivähi – hulgimüeloomi – raviks täiskasvanutel.

Seda kasutatakse ainsa ravimina patsientidel, kellel vähk on varasema ravi järel tagasi tulnud (retsidiveerunud) või lõpetanud ravile reageerimise (on ravile refraktaarne), kes on varem saanud vähemalt kolme muud ravi ja kelle vähk on pärast viimase ravi saamist süvenenud.

**Kuidas ELREXFIO toimib**

ELREXFIO on antikeha – see on teatud tüüpi valk, mis on välja töötatud ära tundma konkreetseid sihtmärke teie organismis ja nende külge kinnituma. ELREXFIO sihtmärgid on B‑rakkude küpsemise antigeen (*B‑cell maturation antigen*, BCMA), mida leidub hulgimüeloomi vähirakkudel, ja diferentseerumisklaster 3 (*cluster of differentiation 3*, CD3), mida leidub T‑lümfotsüütidel (teie immuunsüsteemi erilist tüüpi vere valgelibled). Toimimiseks kinnitub ravim nende sihtmärkide külge ja seda tehes viib vähirakud ja T‑rakud kokku. See aitab immuunsüsteemil hulgimüeloomi vähirakud hävitada.

**2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse ELREXFIO’t**

**ELREXFIO’t ei tohi teile manustada**

Kui olete elranatamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, kas olete allergiline, pidage enne ELREXFIO manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne teile ELREXFIO manustamist teatage arstile või meditsiiniõele kõigist oma haigusseisunditest, sh sellest, kui teil on hiljuti olnud mõni nakkus.

**Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes.**

**Teatage kohe arstile või meditsiiniõele, kui täheldate mis tahes alljärgnevat:**

* haigusseisundi tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) nähte. CRS on tõsine immuunreaktsioon, mille sümptomid on muu hulgas palavik, hingamisraskused, külmavärinad, peavalu, madal vererõhk, südame löögisageduse kiirenemine, peapööritustunne ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
* toimeid närvisüsteemile. Sümptomid on muu hulgas segasustunne, teadvuse taseme alanemine või raskused rääkimisel või kirjutamisel. Mõned neist võivad olla nähud tõsisest immuunreaktsioonist, mida nimetatakse immuunefektorrakkudega seostatud neurotoksilisuse sündroomiks (*immune effector cell associated neurotoxicity syndrome*, ICANS);
* nakkuse nähud ja sümptomid, nt palavik, külmavärinad, väsimus või hingamisraskused.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist eespool nimetatud nähtu.

**ELREXFIO ja vaktsiinid**

Kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kavatsete minna vaktsineerima, pidage enne teile ELREXFIO manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Teile ei tohi manustada elusvaktsiine neli nädalat enne ELREXFIO esimese annuse manustamist, ravi ajal ELREXFIO’ga ning vähemalt neli nädalat pärast ELREXFIO’ga ravi lõpetamist.

**Analüüsid ja läbivaatused**

**Enne teile ELREXFIO manustamist** teeb arst teile võimalike nakkusnähtude kontrollimiseks vereanalüüsi. Kui teil on mingi nakkus, tuleb see enne ELREXFIO’ga ravi alustamist välja ravida. Arst kontrollib ka seda, kas olete rase või toidate rinnaga.

**Ravi ajal ELREXFIO’ga** jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes. Arst jälgib teid CRS‑i ja ICANS‑i nähtude ja sümptomite suhtes 48 tunni jooksul pärast esimese kahe ELREXFIO annuse manustamist. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, sest vererakkude ja muude verekomponentide arv võib väheneda.

**Lapsed ja noorukid**

ELREXFIO ei ole ette nähtud alla 18‑aastastele lastele ja noorukitele, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

**Muud ravimid ja ELREXFIO**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid (nt tsüklosporiin, fenütoiin, siroliimus ja varfariin), sh käsimüügiravimeid ja taimseid preparaate.

**Rasedus ja imetamine**

Ei ole teada, kas ELREXFIO mõjutab loodet või eritub rinnapiima.

Rasedust puudutav teave naistele

ELREXFIO’t ei ole soovitatav raseduse ajal kasutada.

Enne teile ELREXFIO manustamist teatage arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

Kui te olete rasestumisvõimeline, peab arst enne ravi alustamist tegema rasedustesti.

Kui te selle ravimiga ravi ajal rasestute, teatage sellest kohe arstile või meditsiiniõele.

Rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ELREXFIO’ga ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Te ei tohi imetada ravi ajal ELREXFIO’ga ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõned inimesed võivad tunda ELREXFIO manustamise ajal väsimust, pearinglust või segasust. Ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega masinaid, kuni mõlema (2) tiitritava annuse manustamisest on möödunud vähemalt 48 tundi ja teie sümptomid on paranenud või nagu on juhendanud tervishoiutöötaja.

**ELREXFIO sisaldab naatriumi**

ELREXFIO sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**3. Kuidas ELREXFIO’t manustatakse**

**Kui palju manustatakse**

ELREXFIO’t manustatakse teile vähiravis kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all. ELREXFIO soovitatav annus on 76 mg, kuid kaks esimest annust on väiksemad.

ELREXFIO’t manustatakse järgmiselt.

* Teile manustatakse esimene tiitritav annus 12 mg 1. nädala 1. päeval.
* Seejärel manustatakse teile teine tiitritav annus 32 mg 1. nädala 4. päeval.
* 2. nädalast kuni 24. nädalani (nädala 1. päeval) manustatakse teile üks kord nädalas ravi täisannus 76 mg seni, kuni saate ELREXFIO’ga ravist kasu.
* 25. nädalast kuni 48. nädalani (nädala 1. päeval) võib teie arst muuta teie ravi ühelt korralt nädalas kuni üks kord kahe nädala jooksul seni, kuni vähk reageerib ELREXFIO’ga ravile.
* Alates 49. nädalast (nädala 1. päeval) võib teie arst muuta teie ravi ühelt korralt kahe nädala jooksul ühele korrale nelja nädala jooksul seni, kuni vähk jätkab reageerimist ELREXFIO’ga ravile.

Pärast mõlema esimese tiitritava annuse manustamist peate 48 tunni jooksul jääma tervishoiuasutuse lähedusse, juhuks kui teil peaks tekkima kõrvaltoimeid. Arst jälgib teid kõrvaltoimete suhtes 48 tundi pärast kahe esimese annuse manustamist.

**Kuidas ravimit manustatakse**

ELREXFIO’t manustab teile alati arst või meditsiiniõde nahaaluse süstena (subkutaanselt). Seda manustatakse kõhupiirkonda või reide.

Süstekohas võib tekkida reaktsioon, sealhulgas nahapunetus, valu, turse, verevalum, lööve, sügelus või verejooks. Need toimed on tavaliselt kerged ja lahenevad ise ilma täiendava ravita.

**Muud ravimid, mida manustatakse ravi ajal ELREXFIO’ga**

Üks tund enne esimest kolme ELREXFIO annust manustatakse teile ravimeid. Need ravimid aitavad vähendada kõrvaltoimete, nt tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkevõimalust (vt lõik 4). Need ravimid võivad olla muu hulgas järgmised:

* palaviku tekkeohtu vähendavad ravimid (nt paratsetamool),
* põletiku tekkeohtu vähendavad ravimid (kortikosteroidid),
* allergilise reaktsiooni tekkeohtu vähendavad ravimid (antihistamiinid, nt difenhüdramiin).

Olenevalt ELREXFIO manustamise järel tekkinud sümptomitest võidakse neid ravimeid teile manustada ka enne ELREXFIO järgnevate annuste manustamist.

Olenevalt teil tekkinud sümptomitest või varem esinenud meditsiinilistest probleemidest võidakse teile anda ka muid ravimeid.

**Kui teile manustatakse ELREXFIO’t rohkem, kui ette nähtud**

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Ebatõenäolisel juhul, kui teile manustatakse liiga palju ravimit (üleannustamine), kontrollib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

**Kui teil jääb ELREXFIO manustamise visiit vahele**

Ravi toimimiseks on väga oluline käia kõigil visiitidel. Kui teil jääb üks visiit vahel, leppige kohe kokku uue visiidi aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

**4.** **Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Tõsised kõrvaltoimed**

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mis võivad olla rasked ja lõppeda surmaga.

**Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10‑st)**

* tsütokiinide vabanemise sündroom – tõsine immuunreaktsioon, mis võib põhjustada palavikku, hingamisraskusi, külmavärinaid, pearinglust või minestustunnet, südame löögisageduse kiirenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres
* neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled, mis võitlevad nakkustega) vähesus (neutropeenia)
* antikehade ehk immunoglobuliinide vähesus veres (hüpogammaglobulineemia), mis võib suurendada nakkuste tekkeohtu
* nakkus, mis võib hõlmata palavikku, külmavärinaid, väsimust või õhupuudust/hingeldust.

**Sage** **(võivad esineda kuni ühel inimesel 10‑st)**

* immuunefektorrakkudega seostatud neurotoksilisuse sündroom (ICANS) – tõsine immuunreaktsioon, mis võib põhjustada närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Mõned sümptomid on järgmised:
	+ segasustunne,
	+ teadvuse taseme alanemine,
	+ raskused rääkimisel või kirjutamisel.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes eespool nimetatud tõsine kõrvaltoime.

**Muud kõrvaltoimed**

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist nimetatud kõrvaltoimet.

**Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10‑st)**

* vere punaliblede vähesus (aneemia)
* väsimus- või nõrkustunne
* nina- ja kurgunakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon)
* reaktsioonid süstekohas või selle läheduses, sh nahapunetus, sügelus, turse, valu, verevalum, lööve või verejooks
* kõhulahtisus
* kopsunakkus (kopsupõletik)
* vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) vähesus (trombotsütopeenia)
* lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) vähesus (lümfopeenia)
* palavik
* söögiisu vähenemine
* nahalööve
* nahakuivus
* liigesevalu (artralgia)
* vere väike kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)
* iiveldus
* peavalu
* hingamisraskus (düspnoe)
* veremürgistus (sepsis)
* vere valgeliblede vähesus (leukopeenia)
* maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (transaminaaside ehk aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine)
* närvikahjustus jalgades ja/või kätes, mis võib põhjustada surinat, tuimust, valu või tundlikkuse kadumist (perifeerne neuropaatia)
* nakkus uriini kogumis- ja väljutamissüsteemis (kuseteede infektsioon).

**Sage** **(võivad esineda kuni ühel inimesel 10‑st)**

* vere väike fosfaadisisaldus (hüpofosfateemia)
* neutrofiilide vähesus veres koos palavikuga (febriilne neutropeenia).

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5.** **Kuidas ELREXFIO’t säilitada**

ELREXFIO’t säilitab arst haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast viaali avamist, sealhulgas säilitamine ettevalmistatud süstaldes, on tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2 °C…8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C…8 °C, välja arvatud juhul, kui valmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selle värvuse muutust või muid nähtavaid riknemise märke.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida ELREXFIO sisaldab**

* Toimeaine on elranatamab. ELREXFIO’t tarnitakse kahe suurusega pakendis.
	+ Üks 1,1 ml viaal sisaldab 44 mg elranatamabi (40 mg/ml).
	+ Üks 1,9 ml viaal sisaldab 76 mg elranatamabi (40 mg/ml).

Teised koostisosad on dinaatriumedetaat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi (vt lõik 2 „ELREXFIO sisaldab naatriumi“).

**Kuidas ELREXFIO välja näeb ja pakendi sisu**

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahus (süstevedelik) on värvitu kuni helepruunikas vedelik.

ELREXFIO’t tarnitakse kahes tugevuses. Üks karp sisaldab 1 klaasviaali.

**Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgia

**Tootja**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **Belgique/België/Belgien****Luxembourg/Luxemburg**Pfizer NV/SATél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Latvija**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel: +371 670 35 775 |
| **България**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +359 2 970 4333 | **Lietuva**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel: +370 52 51 4000 |
| **Česká republika**Pfizer, spol. s r.o.Tel: +420 283 004 111 | **Magyarország**Pfizer Kft.Tel: +36-1-488-37-00 |
| **Danmark**Pfizer ApSTlf.: +45 44 20 11 00 | **Malta**Vivian Corporation Ltd.Tel: +356 21344610 |
| **Deutschland**PFIZER PHARMA GmbHTel: +49 (0)30 550055 51000 | **Nederland**Pfizer bvTel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Eesti**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **Norge**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **Ελλάδα**Pfizer Ελλάς A.E.Τηλ: +30 210 6785 800 | **Österreich**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **España**Pfizer, S.L.Tel: +34 91 490 99 00 | **Polska**Pfizer Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 335 61 00 |
| **France**PfizerTél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **Portugal**Laboratórios Pfizer, Lda.Tel: +351 21 423 5500 |
| **Hrvatska**Pfizer Croatia d.o.o.Tel: +385 1 3908 777 | **România**Pfizer Romania S.R.L.Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Ireland**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: 1800 633 363 (toll free)+44 (0)1304 616161 | **Slovenija**Pfizer Luxembourg SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področjafarmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ísland**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložkaTel: +421 2 3355 5500 |
| **Italia**Pfizer S.r.l.Tel: +39 06 33 18 21 | **Suomi/Finland**Pfizer OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Κύπρος**Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ: +357 22 817690 | **Sverige**Pfizer ABTel: +46 (0)8 550-520 00 |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahuse viaal tarnitakse kasutusvalmis lahusena, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada. Mitte loksutada.

ELREXFIO on selge kuni veidi pärlendav ja värvitu kuni helepruunikas lahus. Kui lahuse värvus on muutunud või see sisaldab osakesi, ei tohi seda manustada.

ELREXFIO ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

Juhised ettevalmistamiseks

ELREXFIO 40 mg/ml süstelahuse viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Olenevalt vajalikust annusest tuleb ELREXFIO ettevalmistamisel järgida allpool esitatud juhiseid (vt tabel 1). Mõlema tiitritava annuse jaoks on soovitatav kasutada üheannuselist 44 mg / 1,1 ml (40 mg/ml) viaali.

|  |
| --- |
| **Tabel 1. ELREXFIO ettevalmistamise juhised** |
| Vajalik annus | Annuse maht |
| 12 mg (1. tiitritav annus) | 0,3 ml |
| 32 mg (2. tiitritav annus) | 0,8 ml |
| 76 mg (ravi täisannus) | 1,9 ml |

Pärast avamist tuleb viaal ja annustamissüstal kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C…8 °C, välja arvatud juhul, kui valmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Pärast viaali avamist, sealhulgas säilitamine ettevalmistatud süstaldes aseptilises keskkonnas, on ELREXFIO stabiilne 7 päeva jooksul temperatuuril 2 °C…8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Juhised manustamiseks

ELREXFIO on ainult subkutaanseks manustamiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja.

ELREXFIO vajalik annus tuleb süstida nahaalusesse koesse kõhul (eelistatav süstekoht). Teise võimalusena võib ELREXFIO’t süstida reie nahaalusesse koesse.

Subkutaanselt manustatavat ELREXFIO’t ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk punetab või on nahaaluste verevalumitega, hell, tihenenud või armidega.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimpreparaadi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hävitamine

Viaal ja selle järelejäänud sisu tuleb pärast ühekordset kasutamist ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.