

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ELREXFIO on näidustatud monoterapiana 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 peab manustama asjakohase väljaõppe saanud meditsiinitöötaja, kellel on juurdepääs nõuetekohastele meditsiiniseadmetele, millega saab ravida raskeid kõrvaltoimeid, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) ja immuunefektorrakudega 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

Soovitav annustamisskeem

Soovitavad 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.

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 annus ^{a, b}	1. nädal: 1. päev	1. tiitritav annus	12 mg
	1. nädal: 4. päev	2. tiitritav annus	32 mg
Üks kord nädalas manustamine ^{a, c, d}	2. kuni 24. nädal: 1. päev	ravi täisannus	76 mg üks kord nädalas
Manustamine iga 2 nädala järel ^{d, e}	alates 25. nädalast: 1. päev	ravi täisannus	76 mg üks kord iga kahe 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.
- Märkus. Soovitused ravi uuesti alustamiseks ELREXFIO'ga pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5.

Soovitav 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.

Soovitavad toimingud teiste kõrvaltoimete korral vt tabel 4.

Tsütokiini 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

Raskusaste ^a	Esinevad sümptomid	Toimingud
1. aste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	- Ravi katkestada, kuni CRS taandub^c. - Teha toetavat ravi.
2. aste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja kas: - vedelikravile reageeriv hüpotensioon, mis ei vaja vasopressorite kasutamist, ja/või - madala pealevooluga hapnikravi ninakanüüli kaudu^d või vabavooluna (<i>blow-by</i>)	- Ravi katkestada, kuni CRS taandub^c. - 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja kas: - hüpotensioon, mis vajab ühe vasopressori kasutamist koos vasopressiiniga või ilma, ja/või - hapnikravi kõrge pealevooluga ninakanüüli^d, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu	- Ravi katkestada, kuni CRS taandub^c. - 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja kas: - hüpotensioon, mis vajab ühe vasopressori kasutamist koos vasopressiiniga või ilma, ja/või - hapnikravi kõrge pealevooluga ninakanüüli^d, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu	- Lõpetada ravi alatiseks. - Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.
4. aste	Kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja kas: - hüpotensioon, mis vajab mitme vasopressori (v.a vasopressiin) kasutamist, ja/või - positiivse rõhuga hapnikravi (nt pideva positiivse ventilatsioonirõhuga [<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP] ravi, bifaasilise positiivse ventilatsioonirõhuga [<i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP] ravi, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon)	- Lõpetada ravi alatiseks. - Teha toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.

- Põhineb Ameerika siirdamise ja rakuravi liidu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) 2019. aasta astmestikul CRS-i raskuse hindamiseks.
- Seostatakse CRS-iga. Palavik ei pruugi esineda alati samaaegselt hüpotensiooniga ega hüpoksiaga, sest seda võivad varjata sekkumised, nt palavikualandajad või tsütokiinivastane ravi.
- Soovitused ELREXFIO'ga ravi uuesti alustamiseks pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5.
- 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

Raskusaste ^a	Esinevad sümptomid ^b	Toimingud
1. aste	ICE skoor 7...9 ^c või teadvuse taseme alanemine ^d : ärkab spontaanselt.	• Katkestada ravi, kuni ICANS taandub^e. • Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja täiendavaks hindamiseks ning raviks kaaluda konsulteerimist neuroloogiga. • Kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimpreparaatide (nt levetiratsetaam) kasutamist krambihooegade ennetamiseks.
2. aste	ICE skoor 3...6 ^c või teadvuse taseme alanemine ^d : ärkab hääle peale.	• Katkestada ravi, kuni ICANS taandub^e. • Manustada 10 mg deksametasooni^f 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 krambihooegade 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...2 ^c või teadvuse taseme alanemine ^d : ärkab ainult taktiilse stiimuli peale või krambihood ^d , kas: • mis tahes kliinilised fokaalsed või generaliseerunud krambihood, mis taanduvad kiiresti, või • mittekonvulsiiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis taanduvad sekkumisega, või intrakraniaalse rõhu suurenemine: fokaalne/lokaalne turse aju piltuuringul ^d	• Katkestada ravi, kuni ICANS taandub^e. • Manustada 10 mg deksametasooni^f 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 krambihooegade ennetamiseks.

Raskusaste ^a	Esinevad sümptomid ^b	Toimingud
		- 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...2^c või teadvuse taseme alanemine^d: ärkab ainult taktiilse stiimuli peale või krambihood^d, 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 piltuuringul^d	- Lõpetada ravi alatiseks. - Manustada 10 mg deksametasooni^f 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 0^c või teadvuse taseme alanemine^d, kas: - patsient ei ole äratav või vajab ärkamiseks tugevat või korduvat taktiilset stiimulit või - stuupor või kooma või krambihood^d, kas: - eluohtlikud pikaajalised krambihood (> 5 minuti) või - korduvad kliinilised või elektrilised krambihood ilma vahepeal ravieelsele tasemele naasmata või motoorsed leiud^d: - sügav fokaalne motoorne nõrkus, nt hemiparees või paraparees või suurenenud intrakraniaalne rõhk / ajuturse^d koos muu hulgas järgmiste nähtude/sümptomitega: - difuusne ajuturse aju piltuuringul või - detsebratsioon- või dekontaktsiooniasend või - VI kraniaalnärvi halvatus või - papillödeem või - Cushingi triaad	- Lõpetada ravi alatiseks. - Manustada 10 mg deksametasooni^f 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 intravenooset 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.

- Põhineb ASTCT 2019. aasta astmestikul ICANS-i raskusastme hindamiseks.
- Ravi põhineb kõige raskemal juhul, mida ei saa seostada ühegi teise põhjusega.
- Kui patsient on äratav ja suuteline tegema ICE hindamist, hinnake:

orienteeritust (orienteeritust aastas, kuus, linnas, haiglas = 4 punkti); nimetamist (nimetada 3 objekti, nt osutada kellale, pliiatsile, nõobile = 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. Soovitavad toimingud teiste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoimed	Raskusaste	Toimingud
Hematoloogilised kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	neutrofiilide absoluutarv alla $0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $0,5 \times 10^9/l$ või suurem^b.
	febriilne neutropeenia	Katkestada ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $1 \times 10^9/l$ või suurem ja palavik taandub^b.
	hemoglobiinisaldus alla 8 g/dl	Katkestada ravi, kuni hemoglobiinisaldus on 8 g/dl või suurem^b.
	trombotsüütide arv alla 25 000/ μl trombotsüütide arv 25 000...50 000/ μl koos verejooksuga	Katkestada ravi, kuni trombotsüütide arv on 25 000/μl või suurem ja puuduvad tõendid verejooksu kohta^b.
Teised* mittehematoloogilised kõrvaltoimed ^a (vt lõik 4.8)	3. või 4. raskusaste	- Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime taandub 1. astmele või alla selle või ravieelsele tasemele^b. - Kui kõrvaltoime ei taandu, lõpetada ravimi manustamine alatiseks.

a. Põhineb USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldiste kriteeriumide (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 mg ^a annusest.
	pikem kui 2 nädalat ja ≤ 4 nädalat ($15 \dots \leq 28$ 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)	6 nädalat või vähem (≤ 42 päeva)	Alustage uuesti manustamist 76 mg annusest.
	pikem kui 6 nädalat ja ≤ 12 nädalat ($43 \dots \leq 84$ päeva)	Alustage uuesti manustamist 2. tiitritavast annusest (32 mg) ^a . Taluvuse korral suurendage 1 nädala pärast annus 76 mg-ni.
	pikem kui 12 nädalat (> 84 päeva)	Alustage uuesti manustamist 1. tiitritavast annusest (12 mg) ^a .

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 / $1,73 \text{ m}^2$). Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (üldbilirubiin $> 1 \dots 1,5$ korda üle ULN-i ja ASAT-i mis tahes väärtus või üldbilirubiin $\leq$ 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, tihenendunud või armidega.

Ravimpreparaadi käsitlemise 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 soovitude 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 võõrohatise reaktivatsiooni ennetamiseks) manustamist tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt.

Neutropeenia

ELREXFIO'ga ravitud patsientidel on teatatud neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast (vt lõik 4.8).

Enne ELREXFIO'ga ravi alustamist ja perioodiliselt selle ajal tuleb teha kliinilise vere analüüsi. 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.

Hüpagammaglobulineemia

ELREXFIO't saavatel patsientidel on teatatud hüpagammaglobulineemiast (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 immunoglobuliinisalduse 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 käsitlemise 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 (44,8%), väsimus (44,3%), ülemiste hingamisteede infektsioon (38,8%), reaktsioon süstekohal (38,3%), kõhulahtisus (37,7%), kopsupõletik (37,2%), trombotsütopeenia (36,1%), lümfopeenia (30,1%), söögiisu vähenemine (26,8%), palavik (27,3%), lööve (26,2%), artralgia (25,1%), hüpokaleemia (23,0%), iiveldus (21,3%) ja nahakuivus (21,3%).

Tõsised kõrvaltoimed on kopsupõletik (30,6%), sepsis (15,3%), CRS (12,6%), aneemia (5,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (4,9%), kuseteede infektsioon (3,3%), febrilne neutropeenia (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 antigeenireseptoriga (*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 ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ 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 raskusastmed (%)	3. või 4. aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	kopsupõletik ^a	väga sage	37,2	24,6
	sepsis ^b	väga sage	18,0	12,6
	ülemiste hingamisteede infektsioon	väga sage	38,8	5,5
	kuseteede infektsioon	väga sage	12,6	4,4
	tsütomegaloviirus-infektsioon ^c	sage	9,3	2,2
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia	väga sage	44,8	43,2
	aneemia	väga sage	54,1	42,6
	trombotsütopeenia	väga sage	36,1	26,2
	lümfopeenia	väga sage	30,1	27,9
	leukopeenia	väga sage	17,5	12,6
	febrilne neutropeenia	sage	2,7	2,7
Immuunsüsteemi häired	tsütokiinide vabanemise sündroom	väga sage	57,9	0,5
	hüpogammaglobulineemia	väga sage	14,2	2,7
Ainevahetus- ja toitumishäired	söögiisu vähenemine	väga sage	26,8	1,1
	hüpokaleemia	väga sage	23,0	8,7
	hüpfosfateemia	sage	6,6	0,5
Närvisüsteemi häired	perifeerne neuropaatia ^d	väga sage	15,8	1,1
	peavalu	väga sage	19,1	0
	immuunefektorrakudega seostatud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)	sage	3,3	1,1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	väga sage	19,1	4,9
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	väga sage	37,7	1,1
	iiveldus	väga sage	21,3	0

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus (kõik raskusastmed)	N = 183	
			Kõik raskusastmed (%)	3. või 4. aste (%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve ^e	väga sage	26,2	0
	nahakuivus	väga sage	21,3	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia	väga sage	25,1	1,6
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	reaktsioon süstekohal	väga sage	38,3	0
	palavik	väga sage	27,3	3,3
	väsimus	väga sage	44,3	6,0
Uuringud	transaminaaside aktiivsuse suurenemine	väga sage	16,9	5,5

- a. Kopsupõletik hõlmab kopsupõletikku, COVID-19 kopsupõletikku, bronhopulmonaalset aspergilloosi, alumiste hingamisteede bakteriaalset infektsiooni, alumiste hingamisteede viirusinfektsiooni, *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-süntsüaaliiviiruse põhjustatud kopsupõletikku.
- 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 reaktiivsiooni, tsütomegaloviirusinfektsiooni, tsütomegaloviiruskorioretiniiti, tsütomegaloviirusegastroenteriiti, tsütomegaloviiruse viireemiat.
- 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 eksfoliativset dermatiiti, generaliseerunud eksfoliativset 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

Tsütokiini 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%); 33%-le manustati CRS-i raviks totalsilizumabi (või siltuksimabi) ja 15,1% said kortikosteroide.

Immuunefektorakkudega 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 immuunefektorakkudega seostatud entsefalopaatiale (ICE) vastav skoor (vt tabel 3). Neist

patsientidest, kellel tekkis ICANS, said 66,7% ICANS-i raviks kortikosteroide, 33,3% said tosilizumabi (või siltuksimabi), 33,3% said levettiratsetaami ja 16,7% said anakinrat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Kliinilistes uuringutes puudub üleannustamise kogemus. 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: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Elranatamab on bispetsiifiline T-rakke kaasav antikeha, mis seondub T-rakkudel CD3-epsilon'iga ja plasmarakkudel, plasmablastidel ning hulgimüeloomirakkudel B-rakkude küpsemise antigeeniga (*B-cell maturation antigen*, BCMA). Elranatamabi seondumine BCMA-ga kasvajakarakkudel ning CD3-ga T-rakkudel toimub sõltumatult natiivsete T-rakkude retseptorite spetsiifilisusest ega sõltu peamise koosobivuskompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) 1. klassi molekulidest. Elranatamab aktiveeris T-rakud, tõi kaasa proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemise ja põhjustas hulgimüeloomirakkude lüüsi.

Farmakodünaamilised toimed

Immunogeensus

Ravi ajal elranatamabi soovitatava annusega tuvastati ravimivastased antikehad 8,3% 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 monoteeraapia 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 monokloonselise 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 tööühma (*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 $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 25 \times 10^9/l$, hemoglobiinisaldus ≥ 8 g/dl), neeru- (CrCL ≥ 30 ml/min) ja maksafunktsiooni kohta (aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus $\leq 2,5 \times$ üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), üldbilirubiin $\leq 2 \times$ ULN) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\geq 40\%$. Uuringusse ei registreeritud patsiente, kellel oli loiu kuluga hulgemüeloom (*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 (vt lõik 4.2).

Keskkes 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 hulgemüeloomi 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 15,2 kuud (vahemik 2,4...24,2 kuud).

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

	Varem BCMA-vastast ravi mittedaanud 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)	19 (15,4%)
Täielik ravivastus (CR)	25 (20,3%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	25 (20,3%)
Osaline ravivastus (PR)	6 (4,9%)
Täielik ravivastuse määr (sCR + CR), n (%) (95% CI)	44 (35,8%) (27,3; 44,9)
Aeg esmase ravivastuseni (kuud)	
Ravivastuse saavutanute arv	75
Mediaan	1,22
Vahemik	(0,9; 7,4)
Ravivastuse kestus (DOR) (kuud)	
Ravivastuse saavutanute arv	75
Mediaan (95% CI)	NE (NE, NE)
Määr 6. kuul (95% CI)	89,1 (79,5; 94,4)
Määr 9. kuul (95% CI)	80,7 (69,5; 88,1)
Määr 12. kuul (95% CI)	74,3 (62,3; 83,0)
Määr 15. kuul (95% CI)	70,8 (58,2; 80,2)
Negatiivse MRD-ga patsientide osakaal^a CR-i või sCR-i saavutanud patsientidest, kellel hinnati MRD-d (MRD-d hinnati 29 patsiendil 44-st CR-i või sCR-i saavutanud patsiendist)	
n (%)	26 (89,7%)
95% CI (%)	(72,7; 97,8)

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 hulгимüeloomiga 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 C_{max} ja AUC_{tau} 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 C_{max} -i ja AUC_{tau} järgi vastavalt 6,6- ja 11,2-kordne. Elranatamabi eeldatav C_{avg} , C_{max} ja C_{trough} on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Elranatamabi eeldatavad farmakokineetika parameetrid pärast soovitatava annuse manustamist

Ajapunkt	Parameetrid		
	C _{avg} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)
Iganädalase annuse lõpp (24. nädal)	32,7 (49%)	33,6 (48%)	31,2 (50%)
Tasakaalukontsentratsioon (manustamisel iga kahe nädala järel) ^{a, b}	18,4 (57%)	20,1 (55%)	15,9 (64%)

a. Ravivastuse saavutanud patsientidel.

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

Imendumine

Elranatamabi eeldatav keskmine biosaadavus on subkutaanse manustamise korral 56,2%. T_{max}-i mediaan on pärast elranatamabi subkutaanset manustamist kõigi annuste puhul vahemikus 3...7 päeva.

Jaotumine

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

Eritumine

Elranatamabi eeldatav geomeetiline 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 69%).

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 ($60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus} < 90 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) ega mõõdukas neerukahjustus ($30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) elranatamabi farmakokineetikat oluliselt ei mõjutanud. Raske neerukahjustusega (eGFR alla $30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) patsientide kohta on andmed piiratud.

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus ja mutageensus

Elranatamabi võimaliku kartsinogeensususe 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 märkimisväärsed 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

2 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 lahuse, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada. Mitte loksutada.

ELREXFIO on selge kuni veidi pärleandav 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

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
10 Hoge Wei
1930 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 Raviameti 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 müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Elranatamabi monoteeraapia 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 müügiiloa hoidja tulemused uuringu C1071005 (randomeeritud III faasi uuring elranatamabiga monoteeraapia 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
Ravivastuse kestuse ja pikaajalise ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks hulgimüeloomiga osalejatel, kes on varem saanud vähemalt kolm ravi, sh ühe immunomoduleeriva ravimi, ühe proteasoomi inhibiitori ja ühe CD38-vastase antikehaga, esitab müügiiloa hoidja lõpparuande uuringu C1071003 (avatud mitmekeskuseline randomeerimata II faasi uuring elranatamabi monoteeraapia hindamiseks hulgimüeloomiga patsientidel, kes on refraktaarsed vähemalt ühe PI, ühe immunomoduleeriva ravimi ja ühe CD38-vastase antikeha suhtes) kohta.	märts 2025

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 järelvalvet, 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 lüümivähi – hulgemüeloomi – raviks täiskasvanutel.

Seda kasutatakse ainsa ravimina patsientidel, kellel vähk on varasema ravi järel tagasi tulnud (retsidiiveerunud) 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 hulgemüeloomi 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 hulgemüeloomi 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 vaksineeritud või kavatsete minna vaksineerima, pidage enne teile ELREXFIO manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Teile ei tohi manustada elusvaktsiini 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.
- Alates 25. nädalast võib teie arst muuta teie ravi ühelt korralt nädalas kuni üks kord kahe nädala jooksul seni, kuni vähk reageerib ELREXFIO'ga ravile.

Pärast mõlema esimese tiitritava annuse manustamist peate 48 tunni jooksul jääma tervishoiuasutuse lähedusse, juhaks 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)

- immuunefektorrakudega 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 (lümfopenia)
- 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 (hüpopofateemia)
- neutrofiilide vähesus veres koos palavikuga (febrilne neutropeenias).

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](#)) 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 rikkumise 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
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Belgia

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

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

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, tihenened 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.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet elranatamabi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse *tsütomegaloviirusinfektsiooni* kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest saadaolevaid andmeid, sh 21 lähedases ajalises seoses olevat juhtu ja neli juhtu ravi taasallustamisest, on põhjuslik seos elranatamabi ja tsükloomegaloviirusinfektsiooni vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et elranatamabi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabesse tuleb teha vastavad parandused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Elranatamabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusele, et elranatamabi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.