ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 44 mg di elranatamab in 1,1 mL (40 mg/mL).

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 76 mg di elranatamab in 1,9 mL (40 mg/mL).

Elranatamab è un anticorpo bispecifico IgG2 kappa derivato da due anticorpi monoclonali (mAbs). Elranatamab è prodotto utilizzando due linee cellulari ricombinanti ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a marrone chiaro, pH di 5,8 e osmolarità di circa 301 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ELREXFIO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, che abbiano ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e abbiano dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

ELREXFIO deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea da un operatore sanitario e da personale medico adeguatamente formato e con disponibilità di attrezzature mediche adeguate a gestire le reazioni gravi, inclusa la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) (vedere paragrafo 4.4).

Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un emocromo completo. Deve essere esclusa qualsiasi possibilità di infezioni attive e/o gravidanza in donne in età fertile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Posologia

Schema posologico raccomandato
Le dosi raccomandate sono dosi ad incremento graduale di 12 mg il giorno 1 e 32 mg il giorno 4, seguite dalla dose piena di 76 mg a settimana dalla settimana 2 alla settimana 24 (vedere Tabella 1).

Per i pazienti che hanno ricevuto almeno 24 settimane di trattamento e che hanno mostrato una risposta, l'intervallo posologico dovrebbe passare a un regime di ogni due settimane.

ELREXFIO deve essere somministrato secondo lo schema posologico incrementale illustrato nella Tabella 1 per ridurre l'incidenza e la gravità di CRS e ICANS. A causa del rischio di CRS e ICANS, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi nelle 48 ore successive alla somministrazione di ciascuna delle 2 dosi incrementali e devono essere istruiti a rimanere in prossimità di una struttura sanitaria (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1. Schema posologico di ELREXFIO

Schema posologico	Settimana/giorno	Dose	
Dosaggio incrementale[a,b]	Settimana 1: giorno 1	Dose incrementale 1	12 mg
	Settimana 1: giorno 4	Dose incrementale 2	32 mg
Dosaggio settimanale[a,c,d]	Settimana 2-24: giorno 1	Dose piena	76 mg una volta alla settimana
Dosaggio ogni 2 settimane[d,e]	Dalla Settimana 25 in poi: giorno 1	Dose piena	76 mg una volta ogni due settimane

a. Devono essere somministrati medicinali di premedicazione prima delle prime tre dosi di ELREXFIO.
b. Tra la dose incrementale 1 (12 mg) e la dose incrementale 2 (32 mg) devono trascorrere almeno 2 giorni.
c. Tra la dose incrementale 2 (32 mg) e la prima dose piena (76 mg) devono trascorrere almeno 3 giorni.
d. Tra le dosi devono trascorrere almeno 6 giorni.
e. Per i pazienti che hanno ottenuto una risposta.
Nota: vedere la Tabella 5 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con ELREXFIO dopo un ritardo nella somministrazione della dose.

Medicinali di premedicazione consigliati
Al fine di ridurre il rischio di CRS, i seguenti medicinali di premedicazione devono essere somministrati circa 1 ora prima delle prime tre dosi di ELREXFIO, che comprende la dose incrementale 1, la dose incrementale 2 e la prima dose piena come descritto nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.4):
- paracetamolo 500 mg (o principio attivo equivalente) per via orale;
- desametasone 20 mg (o principio attivo equivalente) per via orale o endovenosa;
- difenidramina 25 mg (o principio attivo equivalente) per via orale.

Si deve considerare di ricorrere a medicinali antimicrobici a scopo profilattico e ad antivirali secondo le linee guida locali (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose in base alla tossicità

Non sono raccomandate riduzioni della dose di ELREXFIO. Ritardi nella somministrazione della dose possono essere necessari per gestire le tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Vedere le Tabelle 2 e 3 per le azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse di CRS e ICANS, rispettivamente.

Vedere la Tabella 4 per le azioni raccomandate per la gestione di altre reazioni avverse.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
La CRS deve essere indentificata in base al quadro clinico (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. La terapia di supporto per la

CRS (inclusi, ma non solo, agenti antipiretici, somministrazione di liquidi per via endovenosa, agenti vasopressori, inibitori dell'IL-6 o dei recettori dell'IL-6, ossigeno supplementare, ecc.) deve essere somministrata secondo necessità. Si deve valutare l'esecuzione di esami di laboratorio per monitorare segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID), i parametri ematologici, nonché la funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica.

Tabella 2. Raccomandazioni per la gestione della CRS

Grado[a]	**Sintomi presenti**	**Azioni**
Grado 1	Temperatura ≥ 38 °C[b]	• Sospendere il trattamento fino a risoluzione della CRS.[c] • Fornire una terapia di supporto.
Grado 2	Temperatura ≥ 38 °C con: • ipotensione sensibile ai liquidi e che non richiede agenti vasopressori e/o • necessità di ossigeno con cannula nasale a basso flusso[d] o a flusso libero	• Sospendere il trattamento fino a risoluzione della CRS.[c] • Fornire una terapia di supporto. • Monitorare quotidianamente i pazienti per le 48 ore seguenti la successiva dose di ELREXFIO. Istruire i pazienti a rimanere in prossimità di una struttura sanitaria.
Grado 3 (Primo episodio)	Temperatura ≥ 38 °C con: • ipotensione che richiede un agente vasopressore con o senza vasopressina e/o • necessità di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso[d], maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi	• Sospendere il trattamento fino a risoluzione della CRS.[c] • Fornire una terapia di supporto, che può includere anche la terapia intensiva. • Somministrare i medicinali di premedicazione prima della successiva dose di ELREXFIO. Monitorare quotidianamente i pazienti per le 48 ore seguenti la successiva dose di ELREXFIO. Istruire i pazienti a rimanere in prossimità di una struttura sanitaria.
Grado 3 (recidiva)	Temperatura ≥ 38 °C con: • ipotensione che richiede un agente vasopressore con o senza vasopressina e/o • necessità di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso[d], maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi	• Interrompere definitivamente la terapia • Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva.
Grado 4	Temperatura ≥ 38 °C con: • ipotensione che richiede più agenti vasopressori (escluso vasopressina) e/o • necessità di ossigeno a pressione positiva (ad es. pressione positiva continua delle vie aeree [CPAP], pressione positiva bilivello delle vie aeree [BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica)	• Interrompere definitivamente la terapia. • Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva.

a. Sulla base della classificazione della CRS dell'*American society for transplantation and cellular therapy* (ASTCT) del 2019.

b. Attribuita a CRS. La febbre può non essere sempre presente in concomitanza con ipotensione o ipossia, poiché può essere mascherata dall'azione di trattamenti come antipiretici o dalla terapia anticitochinica.

c. Vedere la Tabella 5 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con ELREXFIO dopo un ritardo nella somministrazione della dose.

d. La cannula nasale a basso flusso ha una portata ≤ 6 L/min, mentre la cannula nasale ad alto flusso ha una portata > 6 L/min.

Tossicità neurologiche, inclusa ICANS
Devono essere escluse altre cause dei sintomi neurologici. I pazienti devono essere prontamente valutati e trattati in base alla gravità. Deve essere fornita una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva, per le tossicità neurologiche gravi o potenzialmente letali. I pazienti che hanno manifestato ICANS di Grado 2 o superiore con la dose precedente di ELREXFIO devono essere informati di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria e monitorati quotidianamente per segni e sintomi per 48 ore dopo la dose successiva.

Tabella 3. Raccomandazioni per la gestione della ICANS

Grado[a]	**Sintomi presenti[b]**	**Azioni**
Grado 1	Punteggio ICE 7-9[c] o ridotto livello di coscienza[d]: risveglio spontaneo	• Sospendere il trattamento fino a risoluzione della ICANS.[e] • Monitorare i sintomi neurologici e prendere in considerazione di rivolgersi a un neurologo per una valutazione più approfondita e consigli specifici per la gestione. • Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.
Grado 2	Punteggio ICE 3-6[c] o ridotto livello di coscienza[d]: si sveglia al suono della voce.	• Sospendere il trattamento fino a risoluzione della ICANS.[e] • Somministrare desametasone[f] 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire gradualmente. • Monitorare i sintomi neurologici e prendere in considerazione di rivolgersi a un neurologo e altri specialisti per una valutazione più approfondita e consigli specifici per la gestione. • Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. • Monitorare quotidianamente i pazienti per le 48 ore seguenti la successiva dose di ELREXFIO. Istruire i pazienti a rimanere in prossimità di una struttura sanitaria.
Grado 3 (Primo episodio)	Punteggio ICE 0-2[c] o ridotto livello di coscienza[d]: si sveglia solo con stimoli tattili o crisi convulsive[d] dei seguenti tipi: • qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente oppure • crisi non convulsive all'elettroencefalogramma (EEG)	• Sospendere il trattamento fino a risoluzione della ICANS.[e] • Somministrare desametasone[f] 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire gradualmente. • Monitorare i sintomi neurologici e prendere in considerazione di rivolgersi a un neurologo e altri

Grado[a]	Sintomi presenti[b]	Azioni
	che si risolvono con un intervento o aumento della pressione intracranica: edema focale/localizzato al neuroimaging[d]	specialisti per una valutazione più approfondita e consigli specifici per la gestione. • Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. • Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva. • Monitorare quotidianamente i pazienti per le 48 ore seguenti la successiva dose di ELREXFIO. Istruire i pazienti a rimanere in prossimità di una struttura sanitaria.
Grado 3 (recidiva)	Punteggio ICE 0-2[c] o ridotto livello di coscienza[d]: si sveglia solo con stimoli tattili o crisi convulsive[d] dei seguenti tipi: • qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente oppure • crisi non convulsive in base all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento o aumento della pressione intracranica: edema focale/localizzato al neuroimaging[d]	• Interrompere definitivamente il trattamento • Somministrare desametasone[f] 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire gradualmente. • Monitorare i sintomi neurologici e prendere in considerazione di rivolgersi a un neurologo e altri specialisti per una valutazione più approfondita e consigli specifici per la gestione. • Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. • Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva.
Grado 4	Punteggio ICE 0[c] oppure ridotto livello di coscienza[d]: • paziente non risvegliabile o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi oppure • stupore o coma o crisi convulsive[d] dei seguenti tipi: • crisi convulsive prolungate potenzialmente letali (oltre 5 minuti) oppure • crisi convulsive cliniche o elettriche ripetitive senza ritorno al valore basale fra l'una e l'altra oppure esiti motori[d]: • debolezza motoria focale profonda come emiparesi o paraparesi	• Interrompere definitivamente il trattamento. • Somministrare desametasone[f] 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare l'uso di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire gradualmente. • In alternativa, prendere in considerazione la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa per 3 giorni. • Monitorare i sintomi neurologici e prendere in considerazione di rivolgersi a un neurologo e altri specialisti per una valutazione più approfondita e consigli specifici per la gestione. • Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi (ad

Grado[a]	Sintomi presenti[b]	Azioni
	oppure aumento della pressione intracranica/edema cerebrale[d], con segni/sintomi come: • edema cerebrale diffuso al neuroimaging oppure • postura decerebrata o decorticata oppure • paralisi del VI nervo cranico oppure • papilledema oppure • triade di Cushing	es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive. • Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva.

Acronimi: Encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (ICE, *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*).

a. Sulla base della classificazione della ICANS dell'American society for transplantation and cellular therapy (ASTCT) del 2019.

b. La gestione è determinata sulla base del sintomo più grave non attribuibile a nessun'altra causa.

c. Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'ICE, valutare le capacità seguenti: Orientamento (capacità di orientarsi relativamente ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti); Denominazione (capacità di nominare 3 oggetti, ad es. indica l'orologio, la penna, il pulsante = 3 punti); Eseguire i comandi (ad es. "mostra 2 dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase tipo = 1 punto); Attenzione (capacità di contare a ritroso da 100 per multipli di dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS Grado 4) = 0 punti.

d. Non attribuibile a nessun'altra causa.

e. Vedere la Tabella 5 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con ELREXFIO dopo un ritardo nella somministrazione della dose.

f. Tutti i riferimenti alla somministrazione di desametasone si riferiscono a desametasone o medicinali equivalenti.

Tabella 4. Azioni raccomandate per altre reazioni avverse

Reazioni avverse	Gravità	Azioni
Reazioni avverse ematologiche (vedere paragrafo 4.8)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9$/L	• Sospendere il trattamento fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è pari o superiore a $0,5 \times 10^9$/L.[b]
	Neutropenia febbrile	• Sospendere il trattamento fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è pari o superiore a 1×10^9/L e la febbre non si risolve.[b]
	Emoglobina inferiore a 8 g/dL	• Sospendere il trattamento fino a quando l'emoglobina non è pari o superiore a 8 g/dL.[b]
	Conta piastrinica inferiore a 25 000/mcL Conta piastrinica compresa tra 25 000/mcL e 50 000/mcL con sanguinamento	• Sospendere il trattamento fino a quando la conta piastrinica non è pari o superiore a 25 000/mcL e non vi è alcuna evidenza di sanguinamento.[b]
Altre* reazioni avverse non ematologiche[a] (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	• Sospendere il trattamento fino al recupero al Grado 1 o inferiore o al basale.[b] • In assenza di recupero, interrompere definitivamente la somministrazione.

a. Sulla base alla versione 5.0 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

b. Vedere la Tabella 5 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con ELREXFIO dopo un ritardo nella somministrazione della dose (vedere paragrafo 4.2).

* Diverse da CRS e ICANS.

Ripresa del trattamento con ELREXFIO dopo un ritardo nella somministrazione della dose
Se si ritarda la somministrazione di una dose, la terapia deve essere ripresa in base alle raccomandazioni illustrate nella Tabella 5 e la terapia deve seguire lo schema posologico (vedere Tabella 1). Devono essere somministrati medicinali di premedicazione come indicato nella Tabella 5.

Tabella 5. Raccomandazioni per la ripresa della terapia con ELREXFIO dopo un ritardo nella somministrazione della dose

Ultima dose somministrata	Durata del ritardo dall'ultima dose somministrata	Azione
Dose incrementale 1 (12 mg)	Massimo 2 settimane (≤ 14 giorni)	Riprendere alla dose incrementale 2 (32 mg).[a] Se tollerata, aumentare a 76 mg dopo 4 giorni.
	Più di 2 settimane (> 14 giorni)	Riprendere lo schema posologico incrementale alla dose incrementale 1 (12 mg).[a]
Dose incrementale 2 (32 mg)	Massimo 2 settimane (≤ 14 giorni)	Riprendere a 76 mg.[a]
	Da oltre 2 settimane a massimo 4 settimane (15 giorni e ≤ 28 giorni)	Riprendere alla dose incrementale 2 (32 mg).[a] Se tollerata, aumentare a 76 mg dopo 1 settimana.
	Più di 4 settimane (> 28 giorni)	Riprendere lo schema posologico incrementale alla dose incrementale 1 (12 mg).[a]
Qualsiasi dose piena (76 mg)	Massimo 6 settimane (≤ 42 giorni)	Riprendere a 76 mg.
	Da oltre 6 settimane a massimo 12 settimane (da 43 giorni a ≤ 84 giorni)	Riprendere alla dose incrementale 2 (32 mg).[a] Se tollerata, aumentare a 76 mg dopo 1 settimana.
	Più di 12 settimane (> 84 giorni)	Riprendere lo schema posologico incrementale alla dose incrementale 1 (12 mg).[a]

a. Somministrare i medicinali di premedicazione prima della dose di ELREXFIO.

Durata del trattamento
Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Dosi dimenticate
Se si dimentica una dose, la dose deve essere somministrata il prima possibile e lo schema posologico deve essere aggiustato per mantenere l'intervallo posologico appropriato secondo necessità (vedere Tabella 1).

Popolazioni particolari

Anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale
Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare [eGFR] > 30 mL/min/1,73 m^2). Sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione renale grave, vedere paragrafo 5.2.

Compromissione epatica
Non sono necessari aggiustamenti della dose per compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte il limite superiore della norma [ULN] e a prescindere dai valori di aspartato aminotransferasi [AST], oppure bilirubina totale ≤ ULN e AST > ULN, vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ELREXFIO nella popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo.

Modo di somministrazione

ELREXFIO è indicato solo per l'iniezione sottocutanea e deve essere somministrato da un operatore sanitario.

La dose richiesta deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo dell'addome (sede di iniezione preferita). In alternativa, può essere iniettato nel tessuto sottocutaneo della coscia.

ELREXFIO non deve essere iniettato in aree in cui la pelle è arrossata, contusa, dolente, dura o in aree in cui sono presenti cicatrici.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La CRS, incluse reazioni potenzialmente letali o fatali, può manifestarsi nei pazienti trattati con ELREXFIO. I segni e i sintomi clinici della CRS possono includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, febbre, ipossia, brividi, ipotensione, tachicardia, cefalea e valori elevati di enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8).

Al fine di ridurre il rischio di CRS, la terapia deve essere iniziata secondo lo schema posologico incrementale e i pazienti, quindi, devono essere monitorati dopo la somministrazione di ELREXFIO. Al fine di ridurre il rischio di CRS, devono essere somministrati medicinali di premedicazione prima delle prime tre dosi (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere invitati a rivolgersi urgentemente a un medico qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi di CRS.

Al primo segno di CRS, ELREXFIO deve essere sospeso e i pazienti devono essere immediatamente valutati per l'ospedalizzazione. La CRS deve essere gestita secondo le raccomandazioni del paragrafo 4.2 e deve essere presa in considerazione un'ulteriore gestione secondo le linee guida locali. La terapia di supporto per la CRS (inclusi, ma solo, agenti antipiretici, somministrazioni di liquidi per via endovenosa, agenti vasopressori, inibitori del recettore IL-6 o di IL-6, ossigeno supplementare, ecc.) deve essere somministrata secondo necessità. Devono essere presi in considerazione test di laboratorio per monitorare la coagulazione intravascolare disseminata (CID), i parametri ematologici, nonché la funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica.

Tossicità neurologiche, tra cui ICANS

In seguito al trattamento con ELREXFIO possono verificarsi tossicità neurologiche gravi o potenzialmente fatali, tra cui ICANS (vedere paragrafo 4.8). Nel corso del trattamento, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi (ad es., diminuzione del livello di coscienza, convulsioni e/o debolezza motoria) di tossicità neurologiche.

I pazienti devono essere invitati a rivolgersi urgentemente a un medico qualora manifestino segni o sintomi di tossicità neurologica.

Al primo segno di tossicità neurologica, tra cui ICANS, ELREXFIO deve essere sospeso e deve essere presa in considerazione una valutazione neurologica. La gestione generale della tossicità neurologica (ad es. ICANS) è riassunta nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

A causa del potenziale sviluppo di ICANS, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi mentre seguono lo schema posologico incrementale e per le 48 ore successive al completamento di ciascuna delle 2 dosi incrementali nonché in caso di nuova insorgenza di eventuali sintomi neurologici (vedere paragrafi 4.2 e 4.7).

Infezioni

Nei pazienti trattati con ELREXFIO sono state segnalate infezioni gravi, potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8). Durante la terapia con ELREXFIO si sono verificate infezioni virali nuove o riattivate, compresa l'infezione da Cytomegalovirus/la riattivazione dell'infezione da Cytomegalovirus (CMV). Durante la terapia con ELREXFIO si è verificata anche leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione prima e durante il trattamento con ELREXFIO e trattati adeguatamente. ELREXFIO deve essere sospeso in base alla gravità dell'infezione come indicato nella Tabella 4 per altre reazioni avverse non ematologiche (vedere paragrafo 4.2).

La profilassi antimicrobica (per es., prevenzione della polmonite da Pneumocystis jirovecii) e antivirale (per es., prevenzione della riattivazione dell'herpes zoster) deve essere somministrata secondo le linee guida locali.

Neutropenia

Nei pazienti trattati con ELREXFIO sono state segnalate neutropenia e neutropenia febbrile (vedere paragrafo 4.8).

L'emocromo completo deve essere monitorato al basale e periodicamente nel corso del trattamento. Il trattamento con ELREXFIO deve essere sospeso come indicato nella Tabella 4 (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con neutropenia devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di infezione. La terapia di supporto deve essere fornita secondo le linee guida locali.

Ipogammaglobulinemia

Nei pazienti trattati con ELREXFIO è stata segnalata ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8).

I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati nel corso del trattamento. Il trattamento con immunoglobuline per via sottocutanea o endovenosa (IVIG) deve essere preso in considerazione se i livelli di IgG scendono al di sotto di 400 mg/dL e i pazienti devono essere trattati secondo le linee guida istituzionali locali, comprese le precauzioni contro le infezioni e la profilassi antimicrobica.

Uso concomitante di vaccini virali vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con ELREXFIO non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata nelle 4 settimane precedenti la prima dose, durante il trattamento e almeno 4 settimane dopo.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ELREXFIO.

Il rilascio iniziale di citochine associato all'inizio di ELREXFIO può sopprimere gli enzimi del citocromo P450 (CYP). Si prevede che il rischio più elevato di interazione si verifichi durante e fino a 14 giorni dopo lo schema posologico incrementale, nonché durante e fino a 14 giorni dopo l'insorgenza della CRS. In questo lasso di tempo, la tossicità o le concentrazioni di medicinali e devono essere monitorate nei pazienti che ricevono in concomitanza substrati sensibili del CYP con un ristretto indice terapeutico (per es., ciclosporine, fenitoina, sirolimus e warfarin). La dose del medicinale concomitante deve essere aggiustata secondo necessità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive

Prima di iniziare il trattamento con ELREXFIO, deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ELREXFIO e per 6 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uomo o sugli animali per la valutazione del rischio relativo all'uso di elranatamab in gravidanza. È noto che l'immunoglobulina umana (IgG) attraversa la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. Sulla base del meccanismo d'azione, elranatamab può provocare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza e, pertanto, l'uso di ELREXFIO non è raccomandato in gravidanza.

ELREXFIO è associato a ipogammaglobulinemia, pertanto, si deve prendere in considerazione la valutazione dei livelli di immunoglobuline nei neonati di madri trattate con ELREXFIO.

Allattamento

Non è noto se elranatamab sia escreto nel latte materno umano o animale, se possa causare effetti sui neonati allattati al seno o sulla produzione di latte. È noto che le IgG umane vengono escrete nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso e, pertanto, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con ELREXFIO e per 6 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di elranatamab sulla fertilità umana. Gli effetti di elranatamab sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi condotti su animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ELREXFIO compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa del potenziale sviluppo di eventi di ICANS, i pazienti trattati con ELREXFIO sono a rischio di riduzione del livello di coscienza (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti ad astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi durante e per le 48 ore successive al completamento di ciascuna delle 2 dosi incrementali e in caso di nuova insorgenza di tossicità neurologica fino alla risoluzione di eventuali sintomi neurologici (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono CRS (57,9%), anemia (54,1%), neutropenia (44,8%), affaticamento (44,3%), infezione delle vie respiratorie superiori (38,8%), reazione nella sede di iniezione (38,3%), diarrea (37,7%), polmonite (37,2%), trombocitopenia (36,1%), linfopenia (30,1%), riduzione dell'appetito (26,8%), piressia (27,3%), eruzione cutanea (26,2%), artralgia (25,1%), ipokaliemia (23,0%), nausea (21,3%) e secchezza cutanea (21,3%).

Le reazioni avverse gravi sono polmonite (30,6%), sepsi (15,3%), CRS (12,6%), anemia (5,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,9%), infezione delle vie urinarie (3,3%), neutropenia febbrile (2,7%), dispnea (2,2%) e piressia (2,2%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 6 riassume le reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto ELREXFIO al regime posologico raccomandato (N=183 compresi 64 pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia diretta contro BCMA con anticorpo farmaco-coniugato [ADC] o cellule T del recettore antigenico chimerico [CAR] [Coorte B di supporto]). La durata media del trattamento era 4,1 mesi (intervallo: da 0,03 a 20,3). I dati sulla sicurezza di ELREXFIO sono stati valutati anche nell'intera popolazione trattata (N = 265) senza che siano state identificate ulteriori reazioni avverse.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi ed in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza, ove pertinente, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 6. Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con ELREXFIO nello studio MagnetisMM-3 alla dose raccomandata

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza (Tutti i gradi)	N = 183	
			Qualsiasi grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare[a]	Molto comune	37,2	24,6
	Sepsi[b]	Molto comune	18,0	12,6
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune	38,8	5,5
	Infezione delle vie urinarie	Molto comune	12,6	4,4
	Infezione da Cytomegalovirus (CMV)[c]	Comune	9,3	2,2

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza (Tutti i gradi)	N = 183	
			Qualsiasi grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	44,8	43,2
	Anemia	Molto comune	54,1	42,6
	Trombocitopenia	Molto comune	36,1	26,2
	Linfopenia	Molto comune	30,1	27,9
	Leucopenia	Molto comune	17,5	12,6
	Neutropenia febbrile	Comune	2,7	2,7
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine	Molto comune	57,9	0,5
	Ipogammaglobulinemia	Molto comune	14,2	2,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Molto comune	26,8	1,1
	Ipokaliemia	Molto comune	23,0	8,7
	Ipofosfatemia	Comune	6,6	0,5
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica[d]	Molto comune	15,8	1,1
	Cefalea	Molto comune	19,1	0
	Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)	Comune	3,3	1,1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune	19,1	4,9
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	37,7	1,1
	Nausea	Molto comune	21,3	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea[e]	Molto comune	26,2	0
	Cute secca	Molto comune	21,3	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune	25,1	1,6
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione nella sede di iniezione	Molto comune	38,3	0
	Piressia	Molto comune	27,3	3,3
	Affaticamento	Molto comune	44,3	6,0
Esami diagnostici	Aumento delle transaminasi	Molto comune	16,9	5,5

a. Per infezione polmonare si intende polmonite, polmonite da COVID-19, aspergillosi broncopolmonare, infezione batterica delle basse vie respiratorie, infezione virale delle basse vie respiratorie, polmonite da Pneumocystis jirovecii, polmonite da Adenovirus, polmonite batterica, polmonite da Cytomegalovirus, polmonite micotica, polmonite influenzale, polmonite da Pseudomonas, polmonite virale, polmonite atipica, polmonite da Coronavirus, polmonite da Haemophilus, polmonite pneumococcica, polmonite da virus respiratorio sinciziale.

b. Per sepsi si intende sepsi, batteriemia, batteriemia correlata a dispositivo, sepsi correlata a dispositivo, batteriemia da Escherichia, sepsi da Escherichia, sepsi da Klebsiella, sepsi da Pseudomonas, shock settico, batteriemia stafilococcica, sepsi stafilococcica, sepsi streptococcica, urosepsi, batteriemia da Campylobacter.

c. Per CMV si intende riattivazione di infezione da Cytomegalovirus, infezione da Cytomegalovirus, corioretinite da Cytomegalovirus, gastroenterite da Cytomegalovirus, viremia da Cytomegalovirus.

d. Per neuropatia periferica si intende neuropatia sensitiva periferica, parestesia, neuropatia sensitivo-motoria periferica, disestesia, neuropatia periferica, neuropatia motoria periferica, sindrome di Guillain-Barré, ipoestesia, nevralgia, polineuropatia.

e. Per eruzione cutanea si intende dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, eritema, eritrodisestesia palmo-plantare, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, esantema pustoloso, esantema flessurale e intertriginoso simmetrico correlato a farmaco, epidermolisi.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
La CRS si è verificata nel 57,9% dei pazienti che hanno ricevuto ELREXFIO secondo lo schema posologico raccomandato, con CRS di Grado 1 nel 43,7%, Grado 2 nel 13,7% e Grado 3 nello 0,5%

dei pazienti. La maggior parte dei pazienti ha manifestato CRS dopo la prima dose incrementale (43,2%) o la seconda dose incrementale (19,1%), con il 7,1% dei pazienti che ha manifestato CRS dopo la prima dose piena e l'1,6% dei pazienti dopo una dose successiva. Si è verificata CRS ricorrente nel 13,1% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della CRS è risultato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 9) dopo la dose più recente, con una durata mediana di 2 giorni (intervallo: da 1 a 19 giorni).

Tra i pazienti che hanno sviluppato CRS, i sintomi associati includevano febbre (99,0%), ipotensione (21,0%) e ipossia (11,4%); inoltre, il 33% ha ricevuto tocilizumab (o siltuximab) e il 15,1% ha ricevuto corticosteroidi per il trattamento della CRS.

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)
Si è verificata ICANS nel 3,3% dei pazienti dopo il trattamento con ELREXFIO secondo lo schema posologico raccomandato, con ICANS di Grado 1 nello 0,5%, Grado 2 nell'1,6% e Grado 3 nell'1,1% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti ha manifestato ICANS dopo la prima dose incrementale (2,7%), 1 paziente (0,5%) ha manifestato ICANS dopo la seconda dose incrementale e 1 paziente (0,5%) ha manifestato ICANS dopo una dose successiva. Si è verificata ICANS ricorrente nell'1,1% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è risultato di 3 giorni (intervallo: da 1 a 4) dopo la dose più recente con una durata mediana di 2 giorni (intervallo: da 1 a 18).

L'insorgenza di ICANS può essere concomitante alla CRS, manifestarsi dopo la risoluzione della CRS o in assenza di CRS. I sintomi più frequenti di ICANS includevano una riduzione del livello di coscienza e punteggi ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) di Grado 1 o di Grado 2 (vedere tabella 3). Tra i pazienti che hanno sviluppato ICANS, il 66,7% ha ricevuto corticosteroidi, il 33,3% ha ricevuto tocilizumab (o siltuximab), il 33,3% ha ricevuto levetiracetam e il 16,7% ha ricevuto anakinra per il trattamento di ICANS.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Non vi sono state esperienze di sovradosaggio negli studi clinici. La dose massima tollerata di elranatamab non è stata determinata. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 76 mg una volta alla settimana.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere applicato immediatamente un appropriato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Elranatamab è un anticorpo bispecifico che ingaggia le cellule T legando il CD3-epsilon sulle cellule T e l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) sulle plasmacellule, sui plasmablasti e sulle cellule di mieloma multiplo. Il legame di elranatamab al BCMA sulle cellule tumorali e al CD3 sulle cellule T è indipendente dalla specificità del recettore naïve delle cellule T (TCR) o dalla dipendenza dalle molecole di classe 1 del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Elranatamab una volta attivate le cellule T, porta al rilascio di citochine proinfiammatorie e provoca la lisi delle cellule di mieloma multiplo.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità
Durante il trattamento con elranatamab alla dose raccomandata, sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA) nell'8,3% dei partecipanti. Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Efficacia e sicurezza clinica

Mieloma multiplo recidivato o refrattario
L'efficacia di ELREXFIO in monoterapia è stata valutata in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario in uno studio di fase 2 in aperto, non randomizzato, multicentrico (MagnetisMM-3). Lo studio includeva pazienti refrattari ad almeno un inibitore del proteasoma (IP), un agente immunomodulante (IMiD) e un anticorpo monoclonale anti-CD38. MagnetisMM-3 includeva 123 pazienti naïve ad una precedente terapia diretta contro BCMA (Coorte A pivotal). I pazienti presentavano una malattia misurabile secondo i criteri dell'*international myeloma working group* (IMWG) al momento dell'arruolamento. Lo studio includeva pazienti con punteggio ECOG ≤ 2, un'adeguata funzione del midollo osseo al basale (conta assoluta dei neutrofili ≥ $1,0 \times 10^9$/L, conta piastrinica ≥ 25×10^9/L, livello di emoglobina ≥ 8 g/dL), funzione renale (CrCL ≥ 30 mL/min) ed epatica [aspartato aminotransferasi (AST) e alanina transaminasi (ALT) ≤ 2,5 × limite superiore della norma (ULN), bilirubina totale ≤ 2 × ULN] e frazione di eiezione ventricolare sinistra ≥ 40%. I pazienti con mieloma multiplo smouldering, leucemia plasmacellulare attiva, amiloidosi, sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, disordini monoclonali delle plasmacellule, alterazioni cutanee), trapianto di cellule staminali entro le 12 settimane precedenti l'arruolamento, infezioni attive e neuropatie e patologie cardiovascolari clinicamente significative sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti hanno ricevuto la somministrazione sottocutanea di ELREXFIO a dosi incrementali di 12 mg il Giorno 1 e 32 mg il Giorno 4 di trattamento, seguita dalla prima dose piena di ELREXFIO (76 mg) il Giorno 8 di trattamento. Successivamente, i pazienti hanno ricevuto 76 mg una volta alla settimana. Dopo 24 settimane, in pazienti che hanno raggiunto una categoria di risposta IMWG parziale o migliore con risposte persistenti per almeno 2 mesi, l'intervallo posologico è stato modificato da ogni settimana a ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Tra i 123 pazienti trattati nella Coorte A dello studio registrativo, l'età mediana era di 68 anni (intervallo: da 36 a 89) con il 19,5% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Il 44,7% era di sesso femminile; il 58,5% era bianco, il 13,0% era asiatico, l'8,9% era ispanico/latino e il 7,3% era nero. Lo stadio della malattia (R-ISS) all'inizio dello studio era così suddiviso: stadio I 22,8%, stadio II 55,3% e stadio III 15,4%. Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale di mieloma multiplo all'arruolamento è stato di 72,9 mesi (intervallo: da 16 a 228). I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 precedenti linee di terapia (intervallo: da 2 a 22), di cui il 96,0% aveva ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti. Il 96,7% era refrattario di tripla classe e il 95,9% era refrattario all'ultima linea di terapia. Il 68,3% aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali e il 5,7% aveva ricevuto un precedente trapianto allogenico di cellule staminali. Il 25,2% dei pazienti era ad alto rischio citogenetico [t(4;14), t(14;16) o del(17p)]. Il 31,7% dei pazienti presentava una malattia extramidollare [presenza di plasmocitoma (extramidollare e/o paramidollare) con una componente dei tessuti molli] secondo una revisione centrale indipendente in cieco (BICR) al basale.

I risultati di efficacia erano basati sul tasso di risposta e sulla durata della risposta (DoR), valutati dalla BICR sulla base dei criteri IMWG. I risultati di efficacia della Coorte A dello studio registrativo sono presentati nella Tabella 7. Il follow-up (intervallo) mediano dalla dose iniziale per i responder è stato di 15,2 mesi (2,4; 24,2).

Tabella 7. Risultati di efficacia per MagnetisMM-3 nella Coorte A dello studio registrativo

	Pazienti naïve alla terapia diretta contro BCMA (Coorte A dello studio registrativo)
	Tutti trattati (N = 123)
Tasso di risposta obiettiva (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (IC al 95%)	75 (61,0%) (51,8; 69,6)
Risposta completa stringente (sCR)	19 (15,4%)
Risposta completa (CR)	25 (20,3%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	25 (20,3%)
Risposta parziale (PR)	6 (4,9%)
Tasso di risposta completa (sCR+CR), n (%) (IC al 95%)	44 (35,8%) (27,3; 44,9)
Tempo alla prima risposta (mesi) Numero di responder Mediano Intervallo	 75 1,22 (0,9; 7,4)
Durata della risposta (DoR) (mesi) Numero di responder Mediana (IC al 95%) Tasso a 6 mesi (IC al 95%) Tasso a 9 mesi (IC al 95%) Tasso a 12 mesi (IC al 95%) Tasso a 15 mesi (IC al 95%)	 75 NV (NV; NV) 89,1 (79,5; 94,4) 80,7 (69,5; 88,1) 74,3 (62,3; 83,0) 70,8 (58,2; 80,2)
Tasso di negatività della MRD[a] in pazienti che raggiungono CR o sCR e valutabili per MRD (29 dei 44 pazienti che hanno raggiunto CR/sCR erano valutabili per MRD) n (%) IC al 95% (%)	26 (89,7%) (72,7; 97,8)

Acronimi: IC = intervallo di confidenza; NE = non valutabile; MRD = malattia minima residua.

a. Con soglia 10^{-5}, analisi clonoSEQ di sequenziamento di nuova generazione (Adaptive Biotechnologies).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ELREXFIO in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici sono presentati come media geometrica (coefficiente di variazione [CV]%) per elranatamab non legato se non diversamente specificato. La C_{max} e l'AUC_{tau} di elranatamab dopo la prima dose sottocutanea sono aumentate in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi valutato tramite somministrazione sottocutanea (da ~ 6 a 76 mg). Il rapporto di accumulo mediano

dopo 24 settimane di dosaggio settimanale rispetto alla prima dose sottocutanea di elranatamab 76 mg per C_{max} e AUC_{tau} era rispettivamente di 6,6 volte e 11,2 volte. I valori previsti di C_{avg}, C_{max} e C_{trough} di elranatamab sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8. Parametri di farmacocinetica previsti di elranatamab seguendo la dose raccomandata

Punto temporale	Parametri		
	C_{avg} (mcg/mL)	**C_{max} (mcg/mL)**	**C_{trough} (mcg/mL)**
Fine della dose settimanale (settimana 24)	32,7 (49%)	33,6 (48%)	31,2 (50%)
Steady state (dosaggio ogni due settimane)[a,b]	18,4 (57%)	20,1 (55%)	15,9 (64%)

a. In pazienti che rispondevano al trattamento.

b. L'esposizione allo steady state di elranatamab ogni due settimane è approssimata alla settimana 48.

Assorbimento

La biodisponibilità media prevista di elranatamab era del 56,2% quando somministrato per via sottocutanea. Il T_{max} mediano dopo la somministrazione s.c. di elranatamab a tutti i livelli di dose variava da 3 a 7 giorni.

Distribuzione

Sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione, il volume medio di distribuzione di elranatamab non legato previsto era pari a 4,78 L, 69% (CV) per il compartimento centrale e a 2,83 L per il compartimento periferico.

Eliminazione

L'emivita media geometrica prevista di elranatamab è di 22 giorni, 64% (CV) alla settimana 24 dopo dosi settimanali di 76 mg. Sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione, la clearance media prevista di elranatamab era pari a 0,324 L/giorno, 69% (CV).

Popolazioni particolari

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elranatamab in base a età (da 36 a 89 anni), sesso (167 maschile, 154 femminile), etnia (193 bianchi, 49 asiatici, 29 neri) e peso corporeo (da 37 a 160 kg).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi su elranatamab in pazienti con compromissione renale. I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che la compromissione renale lieve (60 mL/min/1,73 $m^2 \leq$ eGFR < 90 mL/min/1,73 m^2) o la compromissione renale moderata (30 mL/min/1,73 $m^2 \leq$ eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2) non hanno influenzato significativamente la farmacocinetica di elranatamab. I dati disponibili relativi a pazienti con compromissione renale grave (eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2) sono limitati.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi su elranatamab in pazienti con compromissione epatica. I risultati delle analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che la compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte l'ULN e a prescindere dai valori di AST o bilirubina totale ≤ ULN e AST > ULN) non ha influenzato significativamente la farmacocinetica di elranatamab. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a 3,0 × ULN e a prescindere dai valori di AST) o grave (bilirubina totale > 3,0 × ULN e a prescindere dai valori di AST).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità e mutagenicità

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o genotossico di elranatamab.

Tossicologia riproduttiva e fertilità

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti di elranatamab sulla fertilità o sulla riproduzione e sullo sviluppo fetale.

In uno studio di tossicità a dose ripetuta della durata di 13 settimane nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature, non sono stati osservati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili dopo dosi sottocutanee fino a 6 mg/kg/settimana (circa 6,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'esposizione AUC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni.

Dopo apertura

La stabilità chimica e fisica in uso dopo apertura del flaconcino, inclusa la conservazione in siringhe preparate, è stata dimostrata per 7 giorni ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 24 ore fino a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile

Soluzione da 1,1 mL in un flaconcino (vetro di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo contenente 44 mg di elranatamab.
Confezione da 1 flaconcino.

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile

Soluzione da 1,9 mL in un flaconcino (vetro di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo contenente 76 mg di elranatamab.
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ELREXFIO da 40 mg/mL soluzione iniettabile è fornito come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione prima della somministrazione. Non agitare.

ELREXFIO è una soluzione da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a marrone chiaro. La soluzione non deve essere somministrata se il suo colore è alterato o in presenza di depositi visibili.

Per preparare e somministrare ELREXFIO deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Istruzioni per la preparazione

I flaconcini di ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile sono solo monouso.

ELREXFIO deve essere preparato seguendo le istruzioni riportate di seguito (vedere Tabella 9) a seconda della dose richiesta. Si suggerisce di utilizzare un flaconcino monodose da 44 mg/1,1 mL (40 mg/mL) per ciascuna delle dosi incrementali.

Tabella 9. Istruzioni per la preparazione di ELREXFIO

Dose richiesta	Volume della dose
12 mg (dose incrementale 1)	0,3 mL
32 mg (dose incrementale 2)	0,8 mL
76 mg (dose piena)	1,9 mL

Smaltimento

Il flaconcino e l'eventuale contenuto rimanente devono essere eliminati dopo un singolo utilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1770/001
EU/1/23/1770/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 dicembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Wyeth BioPharma
Divisione di Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BV
10 Hoge Wei
1930 Zaventem
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che in ogni Stato membro in cui ELREXFIO è commercializzato, tutti i pazienti/caregiver che andranno a utilizzare elranatamab abbiano accesso alla/ricevano la Scheda di allerta per il paziente sulla quale sono riportate informazioni e descrizioni dei rischi per i pazienti di CRS e tossicità neurologiche, tra cui ICANS. La Scheda di allerta per il paziente include anche un messaggio di avviso che informa l'operatore sanitario che ha in cura il paziente che quest'ultimo sta ricevendo elranatamab.

La Scheda di allerta per il paziente conterrà le seguenti informazioni e indicazioni importanti:

- descrizione dei principali segni e sintomi di CRS e ICANS;
- promemoria di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria e di sottoporsi a monitoraggio quotidiano per escludere la presenza di segni e sintomi per le 48 ore successive alla somministrazione delle prime 2 dosi incrementali;
- descrizione delle occasioni in cui rivolgersi urgentemente all'operatore sanitario o richiedere un trattamento di emergenza, qualora si manifestino segni e sintomi di CRS o ICANS;
- recapiti del medico prescrittore.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis*, del regolamento 726/2004/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Tempistica**
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di elranatamab indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio C1071005, uno studio randomizzato di fase 3 su elranatamab in monoterapia ed elranatamab + daratumumab rispetto a daratumumab + pomalidomide + desametasone in partecipanti con mieloma multiplo recidivato/refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente linea di terapia comprendente lenalidomide e un IP.	Giugno 2027
Al fine di caratterizzare ulteriormente la durata della risposta e la sicurezza a lungo termine nei soggetti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio C1071003, uno studio di fase 2, in aperto, multicentrico, non randomizzato sulla monoterapia con elranatamab in partecipanti con MM refrattari ad almeno un IP, un IMiD e un anticorpo anti-CD38.	Marzo 2025

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (44 mg/1,1 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile
elranatamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 1,1 mL contiene 44 mg di elranatamab (40 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio edetato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino (44 mg/1,1 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1770/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (44 mg/1,1 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ELREXFIO 40 mg/mL iniezione
elranatamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

44 mg/1,1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (76 mg/1,9 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile
elranatamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 1,9 mL contiene 76 mg di elranatamab (40 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio edetato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino (76 mg/1,9 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1770/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (76 mg/1,9 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ELREXFIO 40 mg/mL iniezione
elranatamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

76 mg/1,9 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile
elranatamab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ELREXFIO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere ELREXFIO
3. Come viene somministrato ELREXFIO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ELREXFIO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ELREXFIO e a cosa serve

ELREXFIO è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo elranatamab. È usato per il trattamento di adulti affetti da un tipo di tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo. Viene utilizzato in monoterapia per i pazienti il cui tumore è tornato (recidiva) e che non hanno più risposto ai trattamenti precedenti (refrattari), che hanno ricevuto almeno altri tre tipi di trattamento e il cui cancro è peggiorato dopo aver ricevuto l'ultimo trattamento.

Come funziona ELREXFIO
ELREXFIO è un anticorpo, un tipo di proteina concepito per riconoscere e legarsi a bersagli specifici nel suo organismo. ELREXFIO prende di mira l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), che si trova sulle cellule tumorali del mieloma multiplo, nonché il cluster di differenziazione 3 (CD3), che si trova sui linfociti T, un particolare tipo di globuli bianchi nel sistema immunitario. Questo medicinale agisce legandosi a questi bersagli e, così facendo, unisce le cellule tumorali e le cellule T. Ciò aiuta il sistema immunitario a distruggere le cellule tumorali del mieloma multiplo.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere ELREXFIO

ELREXFIO non deve essere somministrato
Se è allergico a elranatamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
Se non è sicuro di essere allergico, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere ELREXFIO.

Avvertenze e precauzioni
Prima di ricevere ELREXFIO, informi il medico o l'infermiere di tutte le sue condizioni mediche, anche qualora abbia avuto infezioni recenti.

Faccia attenzione agli effetti indesiderati gravi.
Informi immediatamente il medico o l'infermiere se si manifesta uno dei seguenti:

- Segni di una condizione nota come "sindrome da rilascio di citochine" (CRS). La CRS è una grave reazione immunitaria con sintomi quali febbre, respirazione difficoltosa, brividi, cefalea, pressione arteriosa bassa, battito cardiaco accelerato, sensazione di vertigini e aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue.
- Effetti sul sistema nervoso. I sintomi includono sensazione di confusione, sentirsi meno vigile o avere difficoltà a parlare o scrivere. Alcuni di questi possono essere segni di una grave reazione immunitaria chiamata "sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie" (ICANS).
- Segni e sintomi di un'infezione quali febbre, brividi, stanchezza o respirazione difficoltosa.

Informi il medico o l'infermiere se nota un qualsiasi segno tra i precedenti.

ELREXFIO e vaccini
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere ELREXFIO se ha recentemente ricevuto una vaccinazione o sta per sottoporsi a una vaccinazione.

Non deve sottoporsi a vaccinazioni con vaccini contenenti virus vivi nelle quattro settimane precedenti la prima dose di ELREXFIO e nel corso del trattamento con ELREXFIO e almeno quattro settimane dopo la sua interruzione.

Esami e controlli
Prima di ricevere ELREXFIO, il medico eseguirà degli esami del sangue per escludere la presenza di segni di infezione. Se ha qualsiasi infezione, questa verrà trattata prima di iniziare la terapia con ELREXFIO. Il medico controllerà anche se è incinta o sta allattando con latte materno.

Nel corso del trattamento con ELREXFIO, il medico la monitorerà per escludere la presenza di effetti indesiderati. Il medico la monitorerà per verificare la presenza di segni e sintomi di CRS e ICANS nelle 48 ore successive ciascuna delle prime due dosi di Elrexfio. Il medico eseguirà regolarmente anche esami del sangue, poiché il numero di cellule e di altri componenti del sangue potrebbe diminuire.

Bambini e adolescenti
ELREXFIO non è indicato per bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è noto l'effetto del medicinale in questa fascia di età.

Altri medicinali ed ELREXFIO
Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (per es., ciclosporine, fenitoina, sirolimus e warfarin), inclusi i medicinali che può procurarsi senza prescrizione medica e quelli a base di erbe.

Gravidanza e allattamento
Non è noto se ELREXFIO abbia effetti sul nascituro o se sia escreto nel latte materno.

<u>Gravidanza - informazioni per le donne</u>

ELREXFIO non è raccomandato durante la gravidanza.

Se è in corso una gravidanza o se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico o l'infermiere prima di ricevere ELREXFIO.

Se è una donna in età fertile, il medico deve eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Misure contraccettive

Se è una donna in età fertile, deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con ELREXFIO.

Allattamento

Non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con ELREXFIO.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante il trattamento con ELREXFIO, alcune persone possono sentirsi stanche, in preda a capogiro o confuse. Non guidi veicoli, non utilizzi strumenti né macchinari fino ad almeno 48 ore dopo ciascuna delle 2 dosi incrementali e fino a quando i sintomi non migliorano o come indicato dall'operatore sanitario.

ELREXFIO contiene sodio
ELREXFIO contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come viene somministrato ELREXFIO

Quantità somministrata
Riceverà ELREXFIO sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento del tumore. La dose raccomandata di ELREXFIO soluzione per iniezione sottocutanea è di 76 mg, ma le prime due dosi saranno inferiori.

ELREXFIO è somministrato come segue:
- Riceverà una prima dose incrementale pari a 12 mg il Giorno 1 della Settimana 1.
- Riceverà quindi una seconda dose incrementale pari a 32 mg il Giorno 4 della Settimana 1.
- Dalla Settimana 2 alla Settimana 24 (Giorno 1), riceverà una dose piena pari a 76 mg una volta a settimana, fino a quando trarrà benefici da ELREXFIO.
- Dalla Settimana 25 in poi, il medico può modificare il suo trattamento da una volta a settimana a una volta ogni due settimane, fino a quando il tumore risponde al trattamento con ELREXFIO.

Deve rimanere nei pressi di una struttura sanitaria per le 48 ore successive a ciascuna delle prime due dosi incrementali in caso si manifestassero effetti indesiderati. Il medico la monitorerà per escludere la presenza di effetti indesiderati per le 48 ore successive a ciascuna delle prime due dosi.

Come viene somministrato il medicinale
ELREXFIO le sarà sempre somministrato dal medico o dall'infermiere tramite un'iniezione sotto la pelle (sottocutanea). Viene somministrato nella zona dello stomaco o nella coscia.

Potrebbe verificarsi una reazione nella sede in cui viene praticata l'iniezione, che può comprendere arrossamento della pelle, dolore, gonfiore, lividi, eruzione cutanea, prurito o sanguinamento. Si tratta di effetti generalmente lievi che si risolvono autonomamente senza la necessità di alcun trattamento aggiuntivo.

Altri medicinali somministrati durante il trattamento con ELREXFIO
Le verranno somministrati medicinali un'ora prima di ciascuna delle prime tre dosi di ELREXFIO. Questi riducono la possibilità che si manifestino effetti indesiderati, come la sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4). Questi medicinali possono includere:
- medicinali per ridurre il rischio di febbre (come il paracetamolo);

- medicinali per ridurre il rischio di infiammazione (corticosteroidi);
- medicinali per ridurre il rischio di una reazione allergica (antistaminici come la difenidramina).

Questi medicinali potrebbero essere somministrati anche per le dosi successive di ELREXFIO in base a eventuali sintomi manifestati dopo aver assunto ELREXFIO.

Potrebbe inoltre ricevere medicinali aggiuntivi in base a eventuali sintomi manifestati o alla sua anamnesi.

Se riceve più ELREXFIO di quanto deve
Questo medicinale sarà somministrato dal medico o dall'infermiere. Nell'improbabile eventualità che le venga somministrata una quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico la monitorerà per escludere la presenza di effetti indesiderati.

Se dimentica l'appuntamento per ricevere ELREXFIO
Per assicurarsi che il trattamento funzioni, è molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti. Se dimentica un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Si rivolga immediatamente a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, che possono essere gravi e fatali.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- sindrome da rilascio di citochine, una grave reazione immunitaria che può causare febbre, respirazione difficoltosa, brividi, capogiro o leggera confusione mentale, battito cardiaco accelerato, aumento degli enzimi epatici nel sangue;
- bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni; neutropenia);
- bassi livelli di anticorpi chiamati "immunoglobuline" nel sangue (ipogammaglobulinemia), che possono aumentare la probabilità di contrarre infezioni;
- infezione, che può includere febbre, brividi, stanchezza o fiato corto.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), una grave reazione immunitaria che può causare effetti sul sistema nervoso. Alcuni dei sintomi sono:
    - sensazione di confusione;
    - sentirsi meno vigile;
    - difficoltà a parlare o scrivere.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra elencati.

Altri effetti indesiderati
Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- bassi livelli di globuli rossi (anemia);
- sensazione di stanchezza o debolezza;

- infezione del naso e della gola (infezione delle vie respiratorie superiori);
- reazioni in corrispondenza o in prossimità della sede di iniezione, inclusi arrossamento della pelle, prurito, gonfiore, dolore, lividi, eruzione cutanea o sanguinamento;
- diarrea;
- infezione ai polmoni (polmonite);
- bassi livelli di piastrine nel sangue (cellule che favoriscono la coagulazione del sangue; trombocitopenia);
- bassi livelli di un tipo di linfociti, un tipo di globuli bianchi (linfopenia);
- febbre (piressia);
- diminuzione dell'appetito;
- eruzione cutanea;
- cute secca;
- dolore alle articolazioni (artralgia);
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia);
- sensazione di malessere (nausea);
- cefalea;
- respirazione difficoltosa (dispnea);
- avvelenamento del sangue (sepsi);
- basso numero di globuli bianchi (leucopenia);
- aumento del livello degli enzimi epatici nel sangue (transaminasi aumentate);
- danno di un nervo delle gambe e/o delle braccia che può causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita di sensibilità (neuropatia periferica);
- infezione delle parti del corpo che raccolgono ed espellono l'urina (infezione delle vie urinarie).

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- basso livello di fosfati nel sangue (ipofosfatemia);
- basso numero di neutrofili nel sangue, associato a febbre (neutropenia febbrile).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ELREXFIO

ELREXFIO verrà conservato presso l'ospedale o la clinica dal medico.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

La stabilità chimica e fisica in uso dopo l'apertura del flaconcino, inclusa la conservazione in siringhe preparate, è stata dimostrata per 7 giorni ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 24 ore fino a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'uso sono responsabilità

dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Non usi questo medicinale se nota alterazione del colore o altri segni visibili di deterioramento.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ELREXFIO

- Il principio attivo è elranatamab. ELREXFIO è disponibile in due diverse confezioni:
  - Un flaconcino da 1,1 mL contiene 44 mg di elranatamab (40 mg/mL).
  - Un flaconcino da 1,9 mL contiene 76 mg di elranatamab (40 mg/mL).

Gli altri componenti sono disodio edetato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili (vedere "ELREXFIO contiene sodio" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di ELREXFIO e contenuto della confezione
ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile (iniezione) è un liquido da incolore a marrone chiaro. ELREXFIO è fornito in due dosaggi. Ciascuna confezione di cartone contenente 1 flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.
L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate solo agli operatori sanitari:

ELREXFIO 40 mg/mL soluzione iniettabile è fornito come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione prima della somministrazione. Non agitare.

ELREXFIO è una soluzione da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a marrone chiaro. La soluzione non deve essere somministrata se il suo colore è alterato o in presenza di depositi visibili.

Per preparare e somministrare ELREXFIO deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Istruzioni per la preparazione

I flaconcini di ELREXFIO 40 mg/mL soluzione per iniezione sono solo monouso.

ELREXFIO deve essere preparato seguendo le istruzioni riportate di seguito (vedere Tabella 1) a seconda della dose richiesta. Si suggerisce di utilizzare un flaconcino monodose da 44 mg/1,1 mL (40 mg/mL) per ciascuna delle dosi incrementali.

Tabella 1. Istruzioni per la preparazione di ELREXFIO

Dose richiesta	Volume della dose
12 mg (dose incrementale 1)	0,3 mL
32 mg (dose incrementale 2)	0,8 mL
76 mg (dose piena)	1,9 mL

Dopo apertura, il flaconcino e la siringa dosatrice devono essere usati immediatamente.
Se non usati immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, prima dell'uso, sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.
Dopo apertura, inclusa la conservazione in siringhe preparate in ambiente asettico, ELREXFIO è stabile per 7 giorni ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 24 ore fino a 30 °C.

Istruzioni per la somministrazione

ELREXFIO è indicato solo per l'iniezione sottocutanea e deve essere somministrato da un operatore sanitario.

La dose richiesta di ELREXFIO deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo dell'addome (sede di iniezione preferita). In alternativa, ELREXFIO può essere iniettato nel tessuto sottocutaneo della coscia.

ELREXFIO per iniezione sottocutanea non deve essere iniettato in aree in cui la pelle è arrossata, contusa, dolente, dura o in aree in cui sono presenti cicatrici.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Smaltimento

Il flaconcino e l'eventuale contenuto rimanente devono essere eliminati dopo un singolo utilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per elranatamab, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'infezione da Cytomegalovirus derivanti da studi clinici e segnalazioni spontanee, comprendenti 21 casi in stretta relazione temporale e un re-challenge positivo in 4 casi, si ritiene che una relazione causale tra elranatamab e l'infezione da Cytomegalovirus sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti elranatamab devono essere modificate di conseguenza.
Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su elranatamab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente elranatamab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.