

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens 1,1 ml flakons satur 44 mg elranatamaba (*elranatamab*) (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens 1,9 ml flakons satur 76 mg elranatamaba (*elranatamab*) (40 mg/ml).

Elranatamabs ir IgG2 kapa bispecifiskā antivielā, kas atvasināta no divām monoklonālām antivielām (mAV). Elranatamabu ražo, izmantojot divas rekombinantās Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnu līnijas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūngans šķīdums ar pH 5,8 un osmolaritāti aptuveni 301 mOsm/l.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ELREXFIO ir indicēts kā monoterapija, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri ir saņēmuši vismaz trīs iepriekšējas terapijas, tajā skaitā imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un kuriem pēdējās terapijas laikā novērota slimības progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

ELREXFIO ir jāievada subkutānas injekcijas veidā, un tas jādara veselības aprūpes speciālistam sadarbojoties ar atbilstoši apmācītu medicīnas personālu un izmantojot atbilstošu medicīnisko aprīkojumu, lai kontrolētu smagas reakcijas, tajā skaitā citokīnu atbrīvošanās sindromu (*cytokine release syndrome* – CRS) un ar imūnām efektoršūnām saistītu neirotoksicitātes sindromu (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jānosaka pilna asins aina. Jāizslēdz jebkādas aktīvas infekcijas un/vai grūtniecības iespējamība sievietēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā dozēšanas shēma

Ieteicamās ir pakāpeniski palielinātās devas: 12 mg 1. dienā un 32 mg 4. dienā, un pēc tam pilna ārstēšanas deva 76 mg vienu reizi nedēļā, sākot no 2. nedēļas līdz 24. nedēļai (skatīt 1. tabulu).

Pacientiem, kuri saņēmuši vismaz 24 nedēļu ārstēšanu un kuriem panākta atbildes reakcija, devu intervāls jāmaina uz lietošanu ik pēc divām nedēļām. Pacientiem, kuri saņēmuši vismaz 24 nedēļu ārstēšanu saskaņā ar lietošanas shēmu ik pēc divām nedēļām, un kuriem saglabājas atbildes reakcija, ir jāpāriet uz lietošanas shēmu ik pēc četrām nedēļām.

ELREXFIO jāievada atbilstoši 1.tabulā norādītajai devu pakāpeniskas palielināšanas shēmai, lai samazinātu CRS un ICANS sastopamību un smagumu. CRS un ICANS riska dēļ pacienti 48 stundas pēc katras no divām pakāpeniski palielinātajām devām ir jākontrolē, vai nerodas pazīmes un simptomi, un pacientiem ir jānorāda uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. ELREXFIO dozēšanas shēma

Dozēšanas shēma	Nedēļa/diena	Deva	
Devas pakāpeniska palielināšana ^{a,b}	1. nedēļa: 1. diena	1. pakāpeniski palielinātā deva	12 mg
	1. nedēļa: 4. diena	2. pakāpeniski palielinātā deva	32 mg
Iknedēļas devas ^{a,c,d}	2.–24. nedēļa: 1. diena	Pilna ārstēšanas deva	76 mg vienu reizi nedēļā
Deva ik pēc 2 nedēļām ^{d,e}	25.–48. nedēļa: 1. diena	Pilna ārstēšanas deva	76 mg vienu reizi ik pēc divām nedēļām
Deva ik pēc 4 nedēļām ^{d,f,g}	No 49. nedēļas: 1. diena	Pilna ārstēšanas deva	76 mg vienu reizi ik pēc četrām nedēļām

a Premedikācijas zāles jālieto pirms pirmajām trim ELREXFIO devām.

b Starp 1. pakāpeniski palielināto devu (12 mg) un 2. pakāpeniski palielināto devu (32 mg) jābūt vismaz 2 dienām.

c Starp 2. pakāpeniski palielināto devu (32 mg) un pirmo pilno ārstēšanas devu (76 mg) ir jābūt vismaz 3 dienām.

d Starp devām ir jābūt vismaz 6 dienām.

e Pacientiem, kuriem ir panākta atbildes reakcija.

f Pacientiem, kuri saņēmuši vismaz 24 nedēļu ārstēšanu saskaņā ar lietošanas shēmu ik pēc divām nedēļām.

g Pacientiem, kuriem saglabājas atbildes reakcija.

Piezīme. Ieteikumus par ELREXFIO lietošanas atsākšanu pēc atliktas devas skatīt 5. tabulā.

Ieteicamās premedikācijas zāles

Tālāk norādītās premedikācijas zāles ir jālieto aptuveni 1 stundu pirms pirmajām trim ELREXFIO devām, kas ietver 1. pakāpeniski palielināto devu, 2. pakāpeniski palielināto devu un pirmo pilno ārstēšanas devu, kā aprakstīts 1. tabulā, lai samazinātu CRS risku (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- paracetamols 500 mg iekšķīgi (vai līdzvērtīgas zāles);
- deksametazons 20 mg iekšķīgi vai intravenozi (vai līdzvērtīgas zāles);
- difenhidramīns 25 mg iekšķīgi (vai līdzvērtīgas zāles).

Profilaktiska pretmikrobu līdzekļu un pretvīrusu līdzekļu lietošana jāapsver saskaņā ar vietējām iestādes vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana toksicitātes gadījumā

ELREXFIO devas samazināšana nav ieteicama. Devas atlikšana var būt nepieciešama, lai ārstētu toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamo rīcību CRS un ICANS nevēlamo blakusparādību gadījumā skatīt attiecīgi 2. un 3. tabulā.

Ieteicamo rīcību citu nevēlamo blakusparādību gadījumā skatīt 4. tabulā.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

CRS jānosaka, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti ir jānovērtē, un jāārstē

citi drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņi. CRS balstterapija (ietverot, bet ne tikai, pretdrudža līdzekļus, intravenozu šķidruma atbalstu, vazopresorus, IL-6 vai IL-6 receptoru inhibitorus, papildu skābekli utt.) ir jālieto pēc nepieciešamības. Lai kontrolētu diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK), hematoloģiskos rādītājus, kā arī plaušu, sirds, nieru un aknu darbību, ir jāapsver laboratoriskā testēšana.

2. tabula. Ieteikumi par CRS ārstēšanu

Pakāpe ^a	Novērotie simptomi	Rīcība
1. pakāpe	Ķermeņa temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	- Atlikt terapiju, līdz CRS ir izzudis.^c - Nodrošināt balstterapiju
2. pakāpe	Ķermeņa temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: - hipotensiju, kurai ir atbildes reakcija uz šķidrumu lietošanu un kuras ārstēšanai nav nepieciešami vazopresori, un/vai - nepieciešamību pēc skābekļa ar zemas plūsmas deguna kanulu^d vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi	- Atlikt terapiju, līdz CRS ir izzudis.^c - Nodrošināt balstterapiju. - Pēc nākamās ELREXFIO devas kontrolēt pacientus katru dienu, 48 stundas. Norādīt pacientiem uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā
3. pakāpe (pirmais gadījums)	Ķermeņa temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: - hipotensiju, kuras ārstēšanai nepieciešams viens vazopresors ar vazopresīnu vai bez tā, un/vai - nepieciešamību pēc skābekļa ar augstas plūsmas deguna kanulu^d, sejas masku, masku ar rezervuāru vai Venturi masku	- Atlikt terapiju, līdz CRS ir izzudis.^c - Nodrošināt balstterapiju, kas var ietvert intensīvo terapiju. - Pirms nākamās ELREXFIO devas ievadīt premedikācijas zāles. - Pēc nākamās ELREXFIO devas kontrolēt pacientus katru dienu, 48 stundas. Norādīt pacientiem uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā
3. pakāpe (atkārtots gadījums)	Ķermeņa temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: - hipotensiju, kuras ārstēšanai nepieciešams viens vazopresors ar vazopresīnu vai bez tā, un/vai - nepieciešamību pēc skābekļa ar augstas plūsmas deguna kanulu^d, sejas masku, masku ar rezervuāru vai Venturi masku	- Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc. - Nodrošināt balstterapiju, kas var ietvert intensīvo terapiju
4. pakāpe	Ķermeņa temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ar: - hipotensiju, kuras ārstēšanai nepieciešami vairāki vazopresori (izņemot vazopresīnu), un/vai - nepieciešamība pēc skābekļa ar pozitīvo spiedienu (piemēram, nepārtraukts pozitīvs elpceļu spiediens [<i>continuous positive airway pressure</i> – CPAP], divfāzu pozitīvs elpceļu spiediens [<i>bilevel positive airway pressure</i> – BiPAP], intubācija un mehāniska ventilācija)	- Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc. - Nodrošināt balstterapiju, kas var ietvert intensīvo terapiju

a Pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas asociācijas (*American society for transplantation and cellular therapy* – ASTCT) 2019. gadā izstrādātajām CRS pakāpēm.

b Attiecināms uz CRS. Drudzis ne vienmēr var būt kopā ar hipotensiju vai hipoksiju, jo to var maskēt iejaukšanās, piemēram, pretdrudža līdzekļi vai anticiklīnu terapija.

- c Ieteikumus par ELREXFIO lietošanas atsākšanu pēc atlikšanas skatīt 5. tabulā.
- d Zemas plūsmas nazālā kanula ir ≤ 6 l/min, un augstas plūsmas nazālā kanula ir > 6 l/min.

Neiroloģiskā toksicitāte, ietverot ICANS

Citi neiroloģisko simptomu cēloņi ir jāizslēdz. Pacienti ir nekavējoties jānovērtē un jāārstē atbilstoši smaguma pakāpei. Smagas un dzīvībai bīstamas neiroloģiskās toksicitātes gadījumā jānodrošina balstterapija, kas var ietvert intensīvo terapiju. Pacientiem, kuriem pēc iepriekšējās ELREXFIO devas ir bijis 2. pakāpes vai smagāks ICANS, jānodrošina norādījumi 48 stundas pēc nākamās devas uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā un viņi katru dienu jākontrolē, vai neparādās pazīmes vai simptomi.

3. tabula. Ieteikumi par ICANS ārstēšanu

Pakāpe ^a	Novērotie simptomi ^b	Rīcība
1. pakāpe	ICE novērtējuma punktu skaits 7–9 ^c vai nomākts apziņas līmenis ^d : spontāna apziņas atjaunošanās	- Atlikt ārstēšanu, līdz ICANS ir izzudis.^e - Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa konsultāciju tālākai izvērtēšanai un ārstēšanai. - Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) krampju profilaksei
2. pakāpe	ICE novērtējuma punktu skaits 3–6 ^c vai nomākts apziņas līmenis ^d : apziņas atjaunošanās, reaģējot uz balsi.	- Atlikt ārstēšanu, līdz ICANS ir izzudis.^e - Intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona^f ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz sasniedz 1. pakāpi vai vieglāku stāvokli, tad pakāpeniski samazināt devu. - Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju tālākai izvērtēšanai un ārstēšanai. - Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) krampju profilaksei. - Pēc nākamās ELREXFIO devas kontrolēt pacientus katru dienu, 48 stundas. Norādīt pacientiem uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā
3. pakāpe (pirmais gadījums)	ICE novērtējuma punktu skaits 0–2 ^c vai nomākts apziņas līmenis ^d : apziņas atjaunošanās, tikai reaģējot uz taktilu stimulāciju, vai krampji ^d kādā no šādām izpausmēm: - jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai generalizēti krampji, kas ātri izzūd, vai - tikai elektroencefalogrammā (EEG) redzami krampjiem raksturīgi signāli, kas izzūd pēc intervences, vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā ^d	- Atlikt ārstēšanu, līdz ICANS ir izzudis.^e - Intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona^f ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz sasniedz 1. pakāpi vai vieglāku stāvokli, tad pakāpeniski samazināt devu. - Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju tālākai izvērtēšanai un ārstēšanai. - Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) krampju profilaksei. - Nodrošināt balstterapiju, kas var ietvert intensīvo terapiju. - Pēc nākamās ELREXFIO devas kontrolēt pacientus katru dienu, 48 stundas. Norādīt pacientiem uzturēties veselības aprūpes iestādes tuvumā

Pakāpe ^a	Novērotie simptomi ^b	Rīcība
3. pakāpe (atkārtots gadījums)	ICE novērtējuma punktu skaits 0–2^c vai nomākts apziņas līmenis^d: apziņas atjaunošanās, tikai reaģējot uz taktilu stimulāciju, vai krampji^d kādā no šādām izpausmēm: - Jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas ātri izzūd, vai - tikai elektroencefalogrammā (EEG) redzami krampjiem raksturīgi signāli, kas izzūd pēc intervences, vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā^d	- Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc. - Intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona^f ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz sasniedz 1. pakāpi vai vieglāku stāvokli, tad pakāpeniski samazināt devu. - Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju tālākai izvērtēšanai un ārstēšanai. - Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) krampju profilaksei. - Nodrošināt balstterapiju, kas var ietvert intensīvo terapiju.
4. pakāpe	ICE rādītājs 0^c vai nomākts apziņas līmenis^d kādā no šādiem veidiem: - pacients nereaģē uz kairinājumiem vai arī ir nepieciešama intensīva vai atkārtota taktilā stimulēšana, vai - stupors vai koma, vai krampji^d kādā no šādām izpausmēm: - dzīvībai bīstami ilgstoši krampji (> 5 minūtes) vai - atkārtoti klīniski vai pēc elektroizlādes redzami krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm, vai motorās funkcijas atrades^d: - dziļš fokāls motorais vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze, vai paaugstināts intrakraniālais spiediens/smadzeņu tūska^d ar šādām pazīmēm/simptomiem: - difūza smadzeņu tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā vai - decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga ķermeņa poza, vai - VI kraniālā nerva paralīze vai - papilas tūska, vai - Kušinga triāde	- Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc. - Intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona^f ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz sasniedz 1. pakāpi vai vieglāku stāvokli, tad pakāpeniski samazināt devu. - Alternatīva – apsvērt 1000 mg metilprednizolona intravenozu ievadīšanu vienreiz dienā 3 dienas. - Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju tālākai izvērtēšanai un ārstēšanai. - Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) krampju profilaksei. - Nodrošināt balstterapiju, kas var ietvert intensīvo terapiju.

Saīsinājumi: ar imūnām efektoršūnām saistīta encefalopātija (*immune effector cell-associated encephalopathy* – ICE).

a Pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas asociācijas (*American society for transplantation and cellular therapy* – ASTCT) 2019. gadā izstrādātajām ICANS pakāpēm.

b Ārstēšanu nosaka smagākais gadījums, kas nav attiecināms uz jebkuru citu cēloni.

c Ja pacients ir reaģē uz kairinājumiem un ir iespējama ICE novērtēšana, novērtēt: orientēšanos (zina gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); spēju nosaukt priekšmetus (nosaukt 3 priekšmetus, piemēram, norādot uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); komandu izpildi (piemēram, “parādiet 2 pirkstus” vai

“aizveriet acis un izbāziet mēli” = 1 punkts); rakstīšanu (spēju uzrakstīt parastu teikumu = 1 punkts) un uzmanību (skatīt atpakaļ no 100 pa desmitiem = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz kairinājumiem un nav iespējama ICE novērtēšana (4. pakāpes ICANS) = 0 punkti.

d Nav attiecināms uz jebkuru citu cēloni.

e Ieteikumus par ELREXFIO lietošanas atsākšanu pēc devas atlikšanas skatīt 5. tabulā.

f Visas atsauces attiecas uz deksametazonu vai tam līdzvērtīgu zāļu ievadīšanu.

4. tabula. Ieteicamā rīcība citu nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe	Rīcība
Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par $0,5 \times 10^9/l$	Atlikt ārstēšanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits sasniedz $0,5 \times 10^9/l$ vai vairāk^b
	Febrila neitropēnija	Atlikt ārstēšanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits sasniedz $1 \times 10^9/l$ vai vairāk un drudzis izzūd^b
	Hemoglobīna līmenis zemāks par 8 g/dl	Atlikt ārstēšanu, līdz hemoglobīna līmenis ir 8 g/dl vai augstāks^b
	Trombocītu skaits ir mazāks par 25 000/ μl Trombocītu skaits ir no 25 000/ μl līdz 50 000/ μl ar asiņošanu	Atlikt ārstēšanu, līdz trombocītu skaits sasniedz 25 000/μl vai vairāk un nav pierādījumu par asiņošanu^b
Citas* nehematoloģiskas ^a nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	- Atlikt ārstēšanu, līdz sasniegta 1. pakāpe vai vieglāks stāvoklis, vai sākotnējais stāvoklis.^b - Ja pacienta stāvoklis neuzlabojas, pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu

a Pamatojoties uz Nacionālā vēža institūta kopējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National cancer institute common terminology criteria for adverse events* – NCI-CTCAE), versija 5.0.

b Ieteikumus par ELREXFIO lietošanas atsākšanu pēc devas atlikšanas skatīt 5. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

* Citas blakusparādības, nevis CRS un ICANS.

ELREXFIO lietošanas atsākšana pēc devas atlikšanas

Ja deva tiek atlikta, ārstēšana ir jāatsāk saskaņā ar 5. tabulā norādītajiem ieteikumiem, un terapijas atsākšanai jāatbilst dozēšanas shēmai (skatīt 1. tabulu). Premedikācijas zāles jālieto, kā norādīts 5. tabulā.

5. tabula. Ieteikumi par ELREXFIO lietošanas atsākšanu pēc devas atlikšanas

Pēdējā ievadītā deva	Atlikšanas ilgums kopš pēdējās ievadītās devas	Rīcība
1. pakāpeniski palielinātā deva (12 mg)	2 nedēļas vai mazāk (≤ 14 dienas)	Atsākt lietošanu ar 2. pakāpeniski palielināto devu (32 mg). ^a Ja ir devas panesamība, palielināt devu līdz 76 mg 4 dienas vēlāk
	Vairāk nekā 2 nedēļas (> 14 dienas)	Atsākt lietošanu ar 1. pakāpeniski palielināto devu (12 mg) ^a
2. pakāpeniski palielinātā deva (32 mg)	2 nedēļas vai mazāk (≤ 14 dienas)	Atsākt lietošanu ar 76 mg devu ^a
	Vairāk nekā 2 nedēļas līdz 4 nedēļām (ieskaitot) (no 15 dienām līdz ≤ 28 dienām)	Atsākt lietošanu ar 2. pakāpeniski palielināto devu (32 mg). ^a Ja ir devas panesamība, palielināt devu līdz 76 mg 1 nedēļu vēlāk
	Vairāk nekā 4 nedēļas (> 28 dienas)	Atsākt lietošanu ar 1. pakāpeniski palielināto devu (12 mg) ^a
Jebkura pilna ārstēšanas deva (76 mg)	12 nedēļas vai mazāk (≤ 84 dienas)	Atsākt lietošanu ar 76 mg devu
	Vairāk nekā 12 nedēļas (> 84 dienas)	Atsākt lietošanu ar 1. pakāpeniski palielināto devu (12 mg). ^a Ja ir devas panesamība, palielināt devu līdz 76 mg 1 nedēļu vēlāk.

^a Pirms ELREXFIO devas ievadīt premedikācijas zāles.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ir jāturpina, līdz slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, tā jāievada, cik drīz iespējams, un dozēšanas shēma jāpielāgo, lai saglabātu nepieciešamo devu intervālu (skatīt 1. tabulu).

Īpašas pacientu grupas**Gados vecāki cilvēki**

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] ir > 30 ml/min/1,73 m²). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti, skatīt 5.2. apakšpunktu.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (kopējais bilirubīns no >1 līdz 1,5 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un ir jebkāds aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis, vai kopējā bilirubīna līmenis ir $\leq$ NAR un ASAT līmenis ir $> NAR$, skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

ELREXFIO nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā multiplās mielomas ārstēšanai.

Lietošanas veids

ELREXFIO ir paredzēts tikai subkutānām injekcijām, un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes

speciālists.

Nepieciešamā deva jāinjicē vēdera zemādas audos (ieteicamā injekcijas vieta). Zāles var injicēt arī augšstilba zemādas audos.

ELREXFIO nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir apsārtusi, klāta ar zilumiem, jutīga, cieta vai vietās, kur ir rētas.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pacientiem, kuri saņem ELREXFIO, var rasties CRS, tajā skaitā dzīvībai bīstamas vai letālas reakcijas. CRS klīniskās pazīmes un simptomi var ietvert (bet ne tikai) drudzi, hipoksiju, drebuļus, hipotensiju, tahikardiju, galvassāpes un paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai samazinātu CRS risku, ārstēšana ir jāsāk saskaņā ar devu pakāpeniskas palielināšanas dozēšanas shēmu un pēc ELREXFIO ievadīšanas pacienti ir attiecīgi jākontrolē. Lai samazinātu CRS risku, pirms pirmajām trim devām ir jāievada premedikācijas zāles (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ir jāinformē, ka, parādoties CRS pazīmēm vai simptomiem, ir jāmeklē neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Tiklīdz parādās pirmās CRS pazīmes, ELREXFIO lietošana ir jāatliek un nekavējoties jāizvērtē, vai pacientam ir nepieciešama hospitalizācija. CRS jāārstē atbilstoši 4.2. apakšpunktā norādītajiem ieteikumiem, un turpmākā ārstēšana jāapsver atbilstoši vietējām iestādes vadlīnijām. CRS balstterapija (ietverot, bet ne tikai) pretinācēju līdzekļus, intravenozu šķidrums atbalstu, vazopresorus, IL-6 vai IL-6 receptoru inhibitorus, papildu skābekli utt.) ir jālieto pēc nepieciešamības. Lai kontrolētu diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK), hematoloģiskos rādītājus, kā arī plaušu, sirds, nieru un aknu darbību, ir jāapsver laboratoriskā testēšana.

Neiroloģiskā toksicitāte, tajā skaitā ICANS

Pēc ārstēšanas ar ELREXFIO var rasties nopietna vai dzīvībai bīstama neiroloģiskā toksicitāte, tajā skaitā ICANS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā pacienti ir jākontrolē, vai nerodas neiroloģiskas toksicitātes pazīmes un simptomi (piemēram, pazemināts apziņas līmenis, krampji un/vai motors vājums).

Pacienti jāinformē vērsties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības, ja rodas neiroloģiskas toksicitātes pazīmes vai simptomi.

Tiklīdz parādās pirmās neiroloģiskās toksicitātes (tajā skaitā ICANS) pazīmes, ELREXFIO lietošana ir jāatliek un jāapsver neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšana. Neiroloģiskās toksicitātes (piemēram, ICANS) vispārējā ārstēšana ir apkopota 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

ICANS iespējamības dēļ, pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un nestrādāt ar smagām vai potenciāli bīstamām iekārtām devas pakāpeniskas palielināšanas laikā un 48 stundas pēc katras no divu pakāpeniski palielināto devu ievadīšanas, kā arī jebkādu pirmreizēji radušos neiroloģisko simptomu gadījumā (skatīt 4.2. un 4.7. apakšpunktu).

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem ELREXFIO, ir ziņots par smagām, dzīvībai bīstamām vai letālām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). ELREXFIO terapijas laikā ziņots par jaunām vīrusu infekcijām vai to reaktivāciju, tajā skaitā citomegalovīrusa infekciju/reaktivāciju. ELREXFIO terapijas laikā ir novērota arī progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML), kas var būt letāla.

Pacientiem ar aktīvām infekcijām nedrīkst sākt ārstēšanu. Pirms ārstēšanas ar ELREXFIO un tās laikā pacienti ir jākontrolē, vai neparādās infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Atkarībā no pazīmju un infekcijas simptomu smaguma ELREXFIO lietošana ir jāatliek, kā norādīts 4. tabulā attiecībā uz citām nehematoloģiskām blakusparādībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atbilstoši vietējām iestādes vadlīnijām ir jālieto profilaktiski pretmikrobu līdzekļi (piemēram, *pneumocystis jirovecii* ierosinātas pneimonijas profilaksei) un pretvīrusu līdzekļi (piemēram, *herpes zoster* reaktivācijas profilaksei).

Neitropēnija

Pacientiem, kuri saņem ELREXFIO, ir ziņots par neitropēniju un febrilu neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Terapijas sākumā ir jānosaka pilna asins aina, un ārstēšanas laikā tā periodiski jākontrolē. Ārstēšana ar ELREXFIO ir jāatliek, kā norādīts 4. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar neitropēniju ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes. Atbilstoši vietējām iestādes vadlīnijām ir jānodrošina balstterapija.

Hipogammaglobulinēmija

Pacientiem, kuri saņem ELREXFIO, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Terapijas laikā ir jākontrolē imūnglobulīna līmenis. Ja ārstēšanas laikā IgG līmenis samazinās zem 400 mg/dl, ir jāapsver subkutāna vai intravenoza imūnglobulīnu (IVIG) ievadīšana, un pacienti ir jāārstē atbilstoši vietējām iestādes vadlīnijām, tajā skaitā ievērojot piesardzības pasākumus infekcijas novēršanai un veicot pretmikrobu profilakses pasākumus.

Dzīvu vīrusu vakcīnu vienlaicīga lietošana

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums ELREXFIO terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnu nav ieteicama 4 nedēļas pirms pirmās devas ievadīšanas, terapijas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar ELREXFIO nav veikti.

Ar ELREXFIO lietošanas uzsākšanu saistītā citokīnu sākotnējā atbrīvošanās var nomākt citohroma P450 (CYP) enzīmus. Augstākais mijiedarbības risks ir sagaidāms devas pakāpeniskas palielināšanas shēmas laikā un 14 dienas pēc tās, kā arī CRS laikā un 14 dienas pēc CRS. Šajā laika periodā

pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem jutīgus CYP substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, fenitoīnu, sirolīmu un varfarīnu), ir jākontrolē toksicitāte vai šo zāļu koncentrācija. Atbilstoši nepieciešamībai jāpielāgo vienlaicīgi lietoto zāļu deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Pirms ELREXFIO terapijas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāpārbauda, vai nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ELREXFIO terapijas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Datu par ietekmi uz cilvēkiem vai dzīvniekiem, lai novērtētu elranatamaba lietošanas risku grūtniecības laikā nav. Ir zināms, ka cilvēka imūnglobulīns (IgG) šķērso placentu pēc pirmā grūtniecības trimestra. Pamatojoties uz darbības mehānismu, elranatamabs, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt kaitējumu auglim, tāpēc ELREXFIO lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

ELREXFIO ir saistīts ar hipogammaglobulinēmiju, tāpēc jaundzimušajiem, kuri piedzimuši ar ELREXFIO ārstētām mātēm, ir jāapsver imūnglobulīna līmeņa izvērtēšana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai elranatamabs izdalās mātes pienā cilvēkiem vai dzīvniekiem, ietekmē ar krūti barotus zīdaiņus vai piena sekrēciju. Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās krūts pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tāpēc bērna barošana ar krūti ELREXFIO terapijas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas nav ieteicama.

Fertilitāte

Dati par elranatamaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem elranatamaba ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ELREXFIO būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ICANS iespējamības dēļ pacientiem, kuri saņem ELREXFIO, pastāv nomākta apziņas līmeņa risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ir jāiesaka atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas un smagu vai potenciāli bīstamu iekārtu apkalpošanas devu pakāpeniskas palielināšanas laikā un 48 stundas pēc katras no divu pakāpeniski palielināto devu ievadīšanas, kā arī pirmreizējas neiroloģiskās toksicitātes gadījumā, līdz visi neiroloģiskie simptomi ir izzuduši (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir CRS (57,9%), anēmija (54,1%), neitropēnija (45,9%), nogurums (44,8%), augšējo elpceļu infekcija (43,2%), reakcija injekcijas vietā (38,3%), caureja (42,1%), pneimonija (38,3%), trombocitopēnija (36,6%), limfopēnija (30,1%), samazināta ēstgriba (27,3%), pireksija (29,0%), izsitumi (27,9%), artralģija (26,8%), hipokalēmija (23,5%), slikta dūša (21,9%), sausa āda (21,9%) un aizdusa (20,8%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības ir pneimonija (31,7%), sepse (15,8%), CRS (12,6%), anēmija (5,5%), augšējo elpceļu infekcija (5,5%), urīnceļu infekcija (3,8%), febrila neitropēnija (3,3%), caureja (2,7%), aizdusa (2,7%) un pireksija (2,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

6. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma ELREXFIO atbilstoši ieteicamajai dozēšanas shēmai (N=183, tajā skaitā 64 pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši BCMA virzītu antivielu zāļu konjugātu (*antibody drug conjugate* – ADC) vai himēriskā antigēna receptora (*chimeric antigen receptor* – CAR) T šūnu terapiju (atbalsta kohorta B). Ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,1 (robežās no 0,03 līdz 35,9) mēnesis. ELREXFIO drošuma dati tika novērtēti arī visā ārstētajā populācijā (N = 265), un papildus nevēlamās blakusparādības netika atklātas.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā, ja attiecināms, nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplo mielomu, kuri pētījumā MagnetisMM-3 ārstēti ar ELREXFIO ieteicamajā devā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums (Visas pakāpes)	N = 183	
			Jebkura pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	38,3	25,7
	Sepse ^b	Ļoti bieži	18,6	13,1
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	43,2	6,0
	Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži	13,7	6,0
	Citomegalovīrusa infekcija ^c	Bieži	9,3	2,2
	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija	Retāk	0,5*	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	45,9	44,3
	Anēmija	Ļoti bieži	54,1	42,6
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	36,6	26,2
	Limfopēnija	Ļoti bieži	30,1	27,9
	Leikopēnija	Ļoti bieži	18,6	13,1
	Febrila neitropēnija	Bieži	3,3	3,3
Imūnās sistēmas traucējumi	Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Ļoti bieži	57,9	0,5
	Hipogammaglobulinēmija	Ļoti bieži	16,9	2,7
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	27,3	1,1
	Hipokalēmija	Ļoti bieži	23,5	9,3
	Hipofosfatēmija	Bieži	6,6	0,5
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēriska neiropatija ^d	Ļoti bieži	17,5	1,1
	Galvassāpes	Ļoti bieži	19,7	0
	Ar imūnām efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)	Bieži	3,3	1,1
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	20,8	4,9
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	42,1	2,7
	Slikta dūša	Ļoti bieži	21,9	0
	Izsitumi ^e	Ļoti bieži	27,9	0

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums (Visas pakāpes)	N = 183	
			Jebkura pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Sausa āda	Ļoti bieži	21,9	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži	26,8	1,6
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā	Ļoti bieži	38,3	0
	Drudzis	Ļoti bieži	29,0	3,3
	Nogurums	Ļoti bieži	44,8	6,0
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis	Ļoti bieži	17,5	5,5

* Zināts par letālu (5. pakāpes) gadījumu.

- a Pneimonija ietver atipisku pneimoniju, bronhopulmonālo aspergilozi, koronovīrusu pneimoniju, COVID-19 pneimoniju, apakšējo elpceļu infekciju, apakšējo elpceļu bakteriālu infekciju, apakšējo elpceļu sēnīšu infekciju, *pneumocystis jirovecii* pneimoniju, pneimoniju, adenovīrusu pneimoniju, aspirācijas pneimoniju, bakteriālu pneimoniju, citomegalovīrusu pneimoniju, sēnīšu pneimoniju, *haemophilus* pneimoniju, gripas vīrusa pneimoniju, pneumokoku pneimoniju, pseidomonu pneimoniju, respiratoriska sincitiālā vīrusa pneimoniju, vīrusa pneimoniju.
- b Sepsis ietver bakteriēmiju, *campylobacter* bakteriēmiju, ar ierīci saistītu bakteriēmiju, ar ierīci saistītu sepsi, *escherichia* bakteriēmiju, *escherichia* sepsi, *klebsiella* sepsi, pseidomonu sepsi, sepsi, septisko šoku, stafilokoku bakteriēmiju, stafilokoku sepsi, streptokoku sepsi, urosepsi.
- c Citomegalovīrusa infekcija ietver citomegalovīrusa horioiretinītu, citomegalovīrusa gastroenterītu, citomegalovīrusa infekciju, citomegalovīrusa infekcijas reaktivāciju, citomegalovīrusa virēmiju.
- d Perifēriska neiropātija ietver dizestēziju, Gijēna–Barē sindromu, hipostēziju, neiralģiju, perifērisku neiropātiju, parestēziju, perifērisku motoru neiropātiju, perifērisku sensomotorisku neiropātiju, perifērisku sensoru neiropātiju, polineiropātiju.
- e Izsitumi ietver eksfoliatīvu dermatītu, ģeneralizētu eksfoliatīvu dermatītu, epidermolīzi, eritēmu, palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindromu, izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, ar zāļu lietošanu saistītu simetrisku izsitumu un ieloku eksantēmu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

CRS radās 57,9% pacientu, kuri saņēma ELREXFIO ieteicamajā devā, 1. pakāpes CRS 43,7%, 2. pakāpes CRS 13,7% un 3. pakāpes CRS 0,5% pacientu. Vairumam pacientu CRS radās pēc pirmās pakāpeniski palielinātās devas (43,2%) vai otrās pakāpeniski palielinātās devas (19,1%), 7,1% pacientu CRS radās pēc pirmās pilnās ārstēšanas devas un 1,6% pacientu – pēc nākamās devas. Atkārtots CRS radās 13,1% pacientu. Laika mediāna līdz CRS sākumam bija 2 (diapazons: no 1 līdz 9) dienas pēc pēdējās devas, un tā ilguma mediāna bija 2 (diapazons: no 1 līdz 19) dienas.

Pacienti, kuriem radās CRS, saistītie simptomi ietvēra drudzi (98,1%), hipotensiju (20,8%) un hipoksiju (11,3%), un 34,0% saņēma tocilizumabu (vai siltuksimabu), savukārt 15,1% CRS ārstēšanai saņēma kortikosteroīdus.

Ar imūnām efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

ICANS radās 3,3% pacientu pēc ārstēšanas ar ELREXFIO ieteicamajā devā, 1. pakāpes ICANS 0,5%, 2. pakāpes ICANS 1,6% un 3. pakāpes ICANS 1,1% pacientu. Vairumam pacientu ICANS radās pēc pirmās pakāpeniski palielinātās devas (2,7%), 1 (0,5%) pacientam ICANS radās pēc otrās pakāpeniski palielinātās devas un 1 (0,5%) pacientam ICANS radās pēc nākamās devas. Atkārtots ICANS radās 1,1% pacientu. Laika mediāna līdz ICANS sākumam bija 3 (diapazons: no 1 līdz 4) dienas pēc pēdējās devas, un tā ilguma mediāna bija 2 (diapazons: no 1 līdz 18) dienas.

ICANS var sākties vienlaikus ar CRS, pēc CRS izzušanas vai bez CRS. Biežākie ICANS simptomi ietvēra nomāktu apziņas līmeni un 1. pakāpes vai 2. pakāpes ar imūnām efektoršūnām saistītu encefalopātiju (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* – ICE) (skatīt 3. tabulu). No pacientiem, kuriem attīstījās ICANS, 66,7% ICANS ārstēšanai saņēma kortikosteroīdus, 33,3% saņēma tocilizumabu (vai siltuksimabu), 33,3% saņēma levetiracetāmu un 16,7% saņēma anakinru.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Klīniskajos pētījumos ir neliela pieredze par pārdozēšanu. Maksimālā panesamā elranatamaba deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos ir ievadītas devas līdz 76 mg vienu reizi nedēļā.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients ir jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāuzsāk atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FX32.

Darbības mehānisms

Elranatamabs ir bispecifiska T šūnas piesaistoša anti-BCMA, kas saistās ar CD3-ε un uz T šūnām un ar B šūnu nobriešanas antigēnu (*B-cell maturation antigen* – BCMA) uz plazmas šūnām, plazmoblastiem un multiplās mielomas šūnām. Elranatamaba saistīšanās ar BCMA uz audzēja šūnām un ar CD3 uz T šūnām nav atkarīga no natīvā T šūnu receptora (*T cell receptor* – TCR) specifiskuma vai balstīšanās uz galvenajām histosaderības (*major histocompatibility* – MHC) 1. klases molekulām. Elranatamaba aktivizētās T šūnas izraisa -iekaisumu veicinošo citokīnu izdalīšanos, kā rezultātā notika multiplās mielomas šūnu līze.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūngenitāte

Pētījumā MagnetisMM-3 ārstēšanas laikā ar elranatamabu ieteicamajā devā antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies* – ADA) tika atklātas 9,5% dalībnieku. Pierādījumus par ADA ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu nenovēroja, taču pieejamie dati joprojām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša vai refraktāra multiplā mieloma

ELREXFIO monoterapijas efektivitāte pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu tika vērtēta atklātā, nerandomizētā, daudzcentru 2. fāzes pētījumā (MagnetisMM-3). Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri bija refraktāri pret vismaz vienu proteasomu inhibitoru (PI), vienu imūnmodulējošu līdzekli (IMiD) un vienu anti-CD38 monoklonālo antivielu. MagnetisMM-3 piedalījās 123 pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši BCMA virzītu terapiju (pilotālā kohorta A). Pacientiem iekļaušanas brīdī bija izmērāma slimība pēc Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group* – IMWG) kritērijiem. Pētījumā iekļāva pacientus ar ECOG rādītāju ≤ 2, pieņemamu kaulu smadzeņu (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocītu skaits $\geq 25 \times 10^9/l$, hemoglobīna līmenis $\geq 8 g/dl$), nieru (CrCL $\geq 30 ml/min$) un aknu [aspartātaaminotransferāze (ASAT) un alanīnaminotransferāze (ALAT) $\leq 2,5 \times$ normas augšējā robeža (NAR), kopējais bilirubīns $\leq 2 \times$

NAR)] darbību un kreisā kambara izviedes frakciju $\geq 40\%$ sākotnējā stāvoklī. Pacienti ar asimptomātisku multiplo mielomu, aktīvu plazmas šūnu leikozi, amiloidozi, POEMS (polineiopātijas, organomegālijas, endokrinopātijas, monoklonālo plazmas šūnu traucējumu, ādas izmaiņu) sindromu, cilmes šūnu transplantāciju 12 nedēļas pirms iekļaušanas pētījumā, aktīvām infekcijām, klīniski nozīmīgām neiopātijām un kardiovaskulāru slimību tika izslēgti no dalības pētījumā.

Pacienti subkutāni saņēma ELREXFIO, kas tika ievadīts pakāpeniski palielinātās devās – 12 mg 1. ārstēšanas dienā un 32 mg 4. ārstēšanas dienā – un pēc tam pilnā ELREXFIO ārstēšanas devā (76 mg) 8. ārstēšanas dienā. Pēc tam pacienti saņēma 76 mg vienu reizi nedēļā. Pēc 24 nedēļām pacientiem, kuriem panāca IMWG atbildes reakcijas kategoriju daļēja atbildes reakcija vai labāka, un atbildes reakcija saglabājās vismaz 2 mēnešus, devas intervāls tika mainīts no vienas reizes nedēļā uz ik pēc 2 nedēļām un pēc vismaz 24 nedēļām, lietojot 76 mg devu ik pēc 2 nedēļām, devas intervāls tika mainīts no ik pēc 2 nedēļām uz ik pēc 4 nedēļām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pivotālajā kohortā A ārstēto 123 pacientu vecuma mediāna bija 68 (diapazons: no 36 līdz 89) gadi, no tiem 19,5% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. 44,7% pacientu bija sievietes; 58,5% bija baltās rases, 13,0% bija aziāti, 8,9% bija spāņi/latīņamerikāņi un 7,3% bija melnās rases. Slimības stadija (R-ISS) iekļaušanas pētījumā laikā 22,8% pacientu bija I stadija, 55,3% pacientu bija II stadija un 15,4% pacientu bija III stadija. Laika mediāna no multiplās mielomas pirmreizējās diagnozes līdz iekļaušanai pētījumā bija 72,9 (diapazons: no 16 līdz 228) mēneši. Pacientu saņemto iepriekšējās izvēles terapiju mediāna bija 5 (diapazons: no 2 līdz 22); 96,0% pacientu bija saņēmuši ≥ 3 iepriekšējās izvēles terapijas. 96,7% pacientu bija refraktāri pret trīs terapijas klasēm, un 95,9% pacientu bija refraktāri pret pēdējo izvēles terapiju. 68,3% pacientu iepriekš bija saņēmuši autologo cilmes šūnu transplantāciju, un 5,7% iepriekš bija saņēmuši allogēno cilmes šūnu transplantāciju. Augsta riska citoģenētika [t(4;14), t(14;16) vai del(17p)] bija 25,2% pacientu. 31,7% pacientu sākotnējā stāvoklī bija ekstramedulārā slimība [jebkuras plazmacitomas (ekstramedulāras un/vai paramedulāras) klātbūtne ar mīksto audu komponentu] atbilstoši maskētajam neatkarīgajam centrālajam pārskatam (*blinded independent central review* – BICR).

Efektivitātes rezultāti pamatojas uz atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response* – DOR), kas novērtēts, izmantojot BICR un pamatojoties uz IMWG kritērijiem. Efektivitātes rezultāti pivotālajā kohortā A ir norādīti 7. tabulā. Novērošanas laika mediāna (diapazons) kopš sākotnējās devas pacientiem, kuriem veidojās atbildes reakcija, bija 27,9 (3,6; 36,8) mēneši.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījuma MagnetisMM-3 pivotālajā kohortā A

	Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši BCMA virzītu terapiju (pivotālā kohortā A)
	Visi ārstētie pacienti (N = 123)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR: sCR + CR + VGPR + PR), n (%) (95% TI)	75 (61,0%) (51,8; 69,6)
Stingra pilnīga atbildes reakcija (sCR)	20 (16,3%)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	26 (21,1%)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	23 (18,7%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	6 (4,9%)
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (sCR + CR), n (%) (95% TI)	46 (37,4%) (28,8; 46,6)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai (mēneši)	
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	75
Mediāna	1,22
Diapazons	(0,9; 7,4)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR) (mēneši)	
Pacientu skaits ar atbildes reakciju	75
Mediāna (95% TI)	NE (NE, NE)
Rādītājs 12. mēnesī (95% TI)	73,4 (61,4; 82,1)
Rādītājs 24. mēnesī (95% TI)	66,9 (54,4; 76,7)
MRD negativitātes rādītājs^a pacientiem, kuriem veidojās CR vai sCR un kuriem var novērtēt MRD (MRD tika novērtēts 31 no 46 pacientiem, kuri sasniedza CR/sCR)	
n (%)	28 (90,3%)
95% TI (%)	(74,2; 98,0)

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; NE = nav aprēķināms; MRD = minimālā reziduālā slimība.

a Pie robežvērtības 10^{-5} , nākamās paaudzes sekvencēšanas clonoSEQ tests (adaptīvās biotehnoloģijas).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ELREXFIO visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētikas rādītāji ir norādīti kā ģeometriskais vidējais rādītājs (variācijas koeficients [CV]%) nesaistītajam elranatamabam, ja vien nav norādīts citādi. Elranatamaba C_{max} un AUC_{tau} pēc pirmās subkutānās devas palielinājās proporcionāli devai novērtētajā devu diapazonā, ievadot subkutāni (no ~6 līdz 76 mg). C_{max} un AUC_{tau} uzkrāšanās attiecības mediāna pēc 24 nedēļām, ievadot devu vienu reizi nedēļā, bija attiecīgi 6,6 reizes un 11,2 reizes salīdzinājumā ar pirmo subkutāni ievadīto elranatamaba 76 mg devu. Prognozētais elranatamaba C_{avg} , C_{max} un C_{trough} , un novērotais C_{trough} ir norādīts 8. tabulā.

8. tabula. Elranatamaba farmakokinētikas rādītāji pēc ieteicamās devas lietošanas

Laika punkts	Rādītāji			
	Prognozētie			Novērotie
	C_{avg} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	C_{trough}^d (µg/ml)
Pēc iknedēļas devas lietošanas (24. nedēļa) ^a	32,0 (46%)	33,0 (46%)	30,5 (48%)	32,2 (71%)
Līdzsvara koncentrācijas stāvoklis (deva ik pēc divām nedēļām) ^{a,b}	17,7 (53%)	19,5 (51%)	15,1 (60%)	16,5 (59%)
Līdzsvara koncentrācijas stāvoklis (deva ik pēc 4 nedēļām) ^{a,c}	8,8 (58%)	11,5 (54%)	5,9 (78%)	6,7 (76%)

a Prognozētie farmakokinētikas rādītāji norādīti pacientiem, kuriem panākta atbildes reakcija.

b Prognozētā elranatamaba iedarbība līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, ievadot ik pēc divām nedēļām, tiek sasniegta aptuveni 48. nedēļā.

c Prognozētā elranatamaba iedarbība līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, ievadot ik pēc 4 nedēļām, tiek sasniegta aptuveni 72. nedēļā.

d Novērotā elranatamaba C_{trough} raksturota ar ģeometrisko vidējo vērtību (CV%). Koncentrācija pirms zāļu ievadīšanas 7. cikla 1. dienā (n = 40), 13. cikla 1. dienā (n = 23) un 25. cikla 1. dienā (n = 10) atbilst C_{trough} līdzsvara stāvoklī, ievadot zāles attiecīgi vienu reizi nedēļā, ik pēc 2 nedēļām un ik pēc 4 nedēļām.

Uzsūkšanās

Prognozētā elranatamaba vidējā biopieejamība bija 56,2%, ievadot subkutāni. T_{max} mediāna pēc elranatamaba subkutānas ievadīšanas visām devām bija diapazonā no 3 līdz 7 dienām.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, prognozētais nesaistītā elranatamaba vidējais izkļiedes tilpums bija 4,78 l, 69% CV (variācijas koeficients) centrālajā nodalījumā un 2,83 l perifērajā nodalījumā.

Eliminācija

Prognozētais elranatamaba ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods 24. nedēļā ir 22, 64% (CV) dienas pēc 76 mg devu ievadīšanas vienu reizi nedēļā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, prognozētais elranatamaba vidējais klīrenss bija 0,324 l/dienā, 100% (CV).

Īpašas pacientu grupas

Elranatamaba farmakokinētikā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības atkarībā no vecuma (no 36 līdz 89 gadiem), dzimuma (167 vīrieši, 154 sievietes), rases (193 baltā, 49 aziātu un 29 melnā rase) un ķermeņa masas (no 37 līdz 160 kg).

Nieru darbības traucējumi

Elranatamaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecina, ka viegli nieru darbības traucējumi ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai vidēji nieru darbības traucējumi ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nozīmīgi neietekmē elranatamaba farmakokinētiku. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR mazāk nekā $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Elranatamaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecina, ka viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns no > 1 līdz $1,5 \times \text{NAR}$ un jebkāds ASAT vai kopējais bilirubīns $\leq \text{NAR}$ un ASAT $> \text{NAR}$) nozīmīgi neietekmēja elranatamaba farmakokinētiku. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns

no $> 1,5$ līdz $3,0 \times \text{NAR}$ un jebkuru ASAT) vai smagiem (kopējais bilirubīns $> 3,0 \times \text{NAR}$ un jebkuru ASAT) aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu elranatamaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciālu, nav veikti.

Reproduktīvā toksikoloģija un fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu elranatamaba ietekmi uz fertilitāti vai reproduktīvo funkciju un augļa attīstību, nav veikti.

13 nedēļu ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar seksuāli nobriedušiem krabjēdājamajiem pēc subkutānas devas ievadīšanas līdz 6 mg/kg/nedēļā (apmēram 6,5 reizes lielāka deva par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC iedarbību), netika novērota ievērojama ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dinātrija edetāts
L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atvēršanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc flakona atvēršanas, ieskaitot uzglabāšanu sagatavotās šļircēs, ir pierādīta 7 dienas 2°C līdz 8°C temperatūrā un 24 stundas līdz 30°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien pagatavošana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām

1,1 ml šķīduma flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (butilkaučuks) un alumīnija blīvi ar noplēšamu vāciņu. Flakons satur 44 mg elranatamaba.
Iepakojuma lielums ir 1 flakons.

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām

1,9 ml šķīduma flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (butilkaučuks) un alumīnija blīvi ar noplēšamu vāciņu. Flakons satur 76 mg elranatamaba.
Iepakojuma lielums ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām tiek piegādāts kā lietošanai gatavs šķīdums, kas pirms ievadīšanas nav jāatšķaida. Nekratīt.

ELREXFIO ir caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums. Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tam ir krāsu izmaiņas vai ja tas satur daļiņas.

Lai sagatavotu un ievadītu ELREXFIO, jālieto aseptiska tehnika.

Norādījumi par sagatavošanu

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonos ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

ELREXFIO ir jāgatavo, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus (skatīt 9. tabulu) atkarībā no nepieciešamās devas. Katrai pakāpeniski palielinātajai devai ieteicams lietot 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) vienas devas flakonu.

9. tabula. Norādījumi par ELREXFIO sagatavošanu

Nepieciešamā deva	Devas tilpums
12 mg (1. pakāpeniski palielinātā deva)	0,3 ml
32 mg (2. pakāpeniski palielinātā deva)	0,8 ml
76 mg (pilna ārstēšanas deva)	1,9 ml

Atkritumu likvidēšana

Flakons un tā atlikušais saturs pēc vienas devas ievadīšanas ir jālikvidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1770/001

EU/1/23/1770/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 7. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tirgo ELREXFIO, visiem pacientiem/aprūpētājiem,

kuri lietos elranatamabu, ir piekļuve/tiek izsniegta pacienta brīdinājumu kartīte, kurā sniegta informācija un pacientiem izskaidroti CRS un neiroloģiskās toksicitātes, tajā skaitā ICANS, riski. Pacienta brīdinājumu kartītē ietverts arī brīdinājums veselības aprūpes pakalpojuma sniedzējam, kurš ārstē pacientu, ar norādi, ka pacients saņem elranatamabu.

Pacienta brīdinājumu kartītē ir jāietver tālāk norādītā galvenā informācija.

- Galveno CRS un ICANS pazīmju un simptomu apraksts.
- Atgādinājums, ka pēc pirmo divu pakāpeniski palielināto devu ievadīšanas jāuzturas veselības aprūpes iestādes tuvumā un katru dienu 48 stundas jāvēro, vai neparādās pazīmes un simptomi.
- Situāciju apraksts, kad steidzami jāmeklē veselības aprūpes speciālista palīdzība vai neatliekamā medicīniskā palīdzība, ja parādās CRS vai ICANS pazīmes un simptomi.
- Parakstošā ārsta kontaktinformācija.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu elranatamaba monoterapijas efektivitāti un drošumu pieaugušo pacientu ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu ārstēšanai, kuri ir saņēmuši vismaz trīs iepriekšējas terapijas, tajā skaitā imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un pēdējās terapijas laikā slimība ir progresējusi, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma C1071005 rezultāti – 3. fāzes randomizēts elranatamaba monoterapijas un elranatamaba + daratumumaba salīdzinājuma ar daratumumabu + pomalidomīdu + deksametazonu pētījums pacientiem ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu, kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšējas izvēles terapiju, ieskaitot lenalidomīdu un PI.	2027. gada jūnijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (44 mg/1,1 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām
elranatamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 1,1 ml flakons satur 44 mg elranatamaba (40 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dinātrija edetāts, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons (44 mg/1,1 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1770/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE (44 mg/1,1 ml)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ELREXFIO 40 mg/ml injekcija
elranatamab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

44 mg/1,1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (76 mg/1,9 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām
elranatamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 1,9 ml flakons satur 76 mg elranatamaba (40 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dinātrija edetāts, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons (76 mg/1,9 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1770/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE (76 mg/1,9 ml)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ELREXFIO 40 mg/ml injekcija
elranatamab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

76 mg/1,9 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām elranatamab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ELREXFIO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ELREXFIO lietošanas
3. Kā lietot ELREXFIO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ELREXFIO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ELREXFIO un kādam nolūkam to lieto

ELREXFIO ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu elranatamabu. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušos ar kaulu smadzeņu vēža veidu, ko sauc par multiplo mielomu.

Tās lieto vienas pašas pacientiem, kuriem vēzis ir atgriezies (recidivējis) un kuriem ir zudusi atbildes reakcija uz iepriekšējo ārstēšanu (refraktārs), kuri ir saņēmuši vismaz trīs citas terapijas un kuriem vēzis ir progresējis pēc pēdējās terapijas.

Kā ELREXFIO darbojas

ELREXFIO ir antivielā – noteikta veida olbaltumviela, kas izstrādāta tā, lai Jūsu organismā atpazītu noteiktas mērķstruktūras un ar tām saistītos. ELREXFIO iedarbojas uz B šūnu nobriešanas antigēnu (BCMA), kas atrodas uz multiplās mielomas vēža šūnām, un 3. diferenciācijas klasteri (CD3), kas atrodas uz T limfocītiem, kas ir noteikta veida baltās asins šūnas Jūsu imūnsistēmā. Zāles saistās ar šīm šūnām un tādā veidā satuvina vēža šūnas un T šūnas. Tas Jūsu imūnsistēmai palīdz iznīcināt multiplās mielomas vēža šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms ELREXFIO lietošanas

ELREXFIO nedrīkst lietot

Ja Jums ir alerģija pret elranatamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat drošs, vai Jums ir alerģija, pirms ELREXFIO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ELREXFIO lietošanas pastāstiet ārstam vai medmāsai par Jūsu veselības stāvokli, tajā skaitā, ja Jums nesen bijušas infekcijas.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir jebkas no tālāk minētā:

- stāvokļa, ko sauc par “citokīnu atbrīvošanās sindromu” (CRS), pazīmes. CRS ir nopietna imūnā reakcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, apgrūtināta elpošana, drebuļi, galvassāpes,

pazemināts asinsspiediens, ātra sirdsdarbība, reiboņa sajūta un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;

- ietekme uz nervu sistēmu. Simptomi ietver apjukuma sajūtu, modrības zudumu vai apgrūtinātu runāšanu vai rakstīšanu. Dažas no šīm pazīmēm var liecināt par nopietnu imūnās sistēmas reakciju, ko sauc par imūnās sistēmas efektoršūnu izraisītas neirotoksicitātes sindromu (ICANS);
- infekcijas pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi, nogurums vai apgrūtināta elpošana.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm.

ELREXFIO un vakcīnas

Pirms ELREXFIO lietošanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums nesen ir bijusi vakcinācija vai Jums drīz tiks veikta vakcinācija.

Jūs nedrīkstat saņemt dzīvās vakcīnas četras nedēļas pirms pirmās ELREXFIO devas, ELREXFIO terapijas laikā un vismaz četras nedēļas pēc ELREXFIO terapijas pārtraukšanas.

Analīzes un pārbaudes

Pirms ELREXFIO lietošanas ārsts pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu, lai noteiktu infekciju pazīmes. Ja Jums ir kāda infekcija, pirms ELREXFIO lietošanas uzsākšanas tā tiks izārstēta. Ārsts arī pārbaudīs, vai Jūs neesat grūtniece un vai nebarojat bērnu ar krūti.

ELREXFIO terapijas laikā ārsts Jūs kontrolēs, vai nerodas nevēlamās blakusparādības. Ārsts Jūs kontrolēs 48 stundas pēc katras no pirmajām divām ELREXFIO devām, vai neparādās CRS un ICANS pazīmes un simptomi. Ārsts arī regulāri pārbaudīs asins šūnu skaitu, jo var samazināties asins šūnu skaits un citu asins komponentu daudzums.

Bērni un pusaudži

ELREXFIO nav paredzēts bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināms, kā zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un ELREXFIO

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot (piemēram, ciklosporīnu, fenitoīnu, sirolīmu, varfarīnu). Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes ārstniecības līdzekļiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav zināms, vai ELREXFIO ietekmē nedzimušo bērnu un vai tas izdalās mātes pienā.

Grūtniecība – informācija sievietēm

ELREXFIO nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Pirms ELREXFIO lietošanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstam pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jānozīmē Jums grūtniecības tests.

Ja Jums iestājas grūtniecība, kamēr ārstējaties ar šīm zālēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Kontracepcija

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā ar

ELREXFIO un 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas ar ELREXFIO laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Saņemot ELREXFIO, daži cilvēki var just nogurumu, reiboni vai apjukumu. Nevadiet transportlīdzekļus, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus vismaz 48 stundas pēc katras no divu pakāpeniski palielināto devu ievadīšanas līdz simptomi izzūd, vai tik ilgi, cik to norādījis veselības aprūpes speciālists.

ELREXFIO satur nātriju

ELREXFIO satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot ELREXFIO

Cik liela ir deva

Jūs saņemsiet ELREXFIO pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā. ELREXFIO ieteicamā deva ir 76 mg, bet pirmās divas devas būs mazākas.

ELREXFIO lieto šādi:

- Jūs saņemsiet pirmo pakāpeniski palielināto devu 12 mg 1. nedēļas 1. dienā;
- pēc tam Jūs saņemsiet otro pakāpeniski palielināto devu 32 mg 1. nedēļas 4. dienā;
- no 2. līdz 24. nedēļai (1. dienā) Jūs saņemsiet pilnu ārstēšanas devu 76 mg vienu reizi nedēļā tik ilgi, kamēr ELREXFIO sniedz ieguvumus;
- no 25. nedēļas līdz 48. nedēļai (1. dienā) ārsts var mainīt Jūsu ārstēšanu no vienas reizes nedēļā līdz vienu reizi ik pēc divām nedēļām tik ilgi, kamēr Jums ir atbildes reakcija uz vēža ārstēšanu ar ELREXFIO;
- no 49. nedēļas (1. dienā) ārsts var mainīt Jūsu ārstēšanu no vienas reizes ik pēc divām nedēļām līdz vienai reizei ik pēc četrām nedēļām, ja vien vēzim turpinās atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ELREXFIO.

Pēc katras no pirmajām divām pakāpeniski palielinātajām devām Jums 48 stundas ir jāuzturas veselības aprūpes iestādes tuvumā gadījumā, ja Jums rodas blakusparādības. Ārsts Jūs kontrolēs 48 stundas pēc katras no pirmajām divām zāļu devām, vai nerodas blakusparādības.

Kā zāles tiek ievadītas

ELREXFIO vienmēr Jums ievadīs ārsts vai medmāsa injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Zāles tiks injicētas vēdera apvidū vai augšstilbā.

Jums var rasties reakcija injekcijas vietā, tajā skaitā ādas apsārtums, sāpes, pietūkums, zilumi, izsitumi, nieze vai asiņošana. Šīs pazīmes parasti ir vieglas un izzūd pašas no sevis bez papildu ārstēšanas.

Citu zāļu lietošana ārstēšanas laikā ar ELREXFIO

Vienu stundu pirms katras no pirmajām trim ELREXFIO devām Jums iedos zāles. Tās palīdzēs samazināt blakusparādību (piemēram, citokīnu atbrīvošanās sindroma) iespējamību (skatīt 4. punktu). Tās var būt:

- zāles, lai samazinātu drudža risku (piemēram, paracetamols);
- zāles, lai samazinātu iekaisuma risku (kortikosteroīdi);
- zāles, lai samazinātu alerģisku reakciju risku (antihistamīni, piemēram, difenhidramīns).

Ja pēc ELREXFIO lietošanas Jums rodas kādi simptomi, ārsts Jums var iedot šīs zāles arī pirms citām ELREXFIO devām.

Nemot vērā simptomus un Jūsu slimību vēsturi, ārsts Jums var iedot arī citas zāles.

Ja Jums ir ievadīts vairāk ELREXFIO nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Maz ticamā gadījumā, kad Jums ievadīs pārāk daudz šo zāļu (tās būs pārdozētas), ārsts pārbaudīs, vai Jums nerodas blakusparādības.

Ja Jūs izlaižat vizīti, kurā ievada ELREXFIO

Lai nodrošinātu, ka zāles iedarbojas, ir svarīgi ierasties uz visām vizītēm. Ja Jūs izlaižat vizīti, ieplānojiet nākamo vizīti, cik drīz iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no turpmāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, jo blakusparādības var būt smagas un letālas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- citokīnu atbrīvošanās sindroms – nopietna imūnā reakcija, kas var izraisīt drudzi, apgrūtinātu elpošanu, drebuļus, reiboņus vai vājumu, ātru sirdsdarbību, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs;
- zems neitrofilo leukocītu līmenis (noteikts balto asins šūnu veids, kas cīnās ar infekciju; neitropēnija);
- zems antivielu, kuras sauc par imūnglobulīniem, līmenis asinīs (hipogammaglobulinēmija), kas var palielināt infekcijas iespējamību;
- infekcija, kas var ietvert drudzi, drebuļus, nogurumu vai elpas trūkumu.

Bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- ar imūnām efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS); nopietna imūnā reakcija, kas var ietekmēt Jūsu nervu sistēmu. Daži no simptomiem ir:
 - apjukuma sajūta;
 - modrības zudums;
 - apgrūtināta runāšana vai rakstīšana.

Retāk (var rasties vairāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML), kas ir nopietna un potenciāli letāla smadzeņu infekcija. Daži no simptomiem ir:
 - neskaidra redze, redzes zudums vai dubultošanās;
 - runas grūtības;
 - vājums rokā vai kājā;
 - gaitas izmaiņas vai līdzsvara traucējumi;
 - pastāvīgs nejutīgums;
 - samazināta jutība vai tās zudums;
 - atmiņas traucējumi vai apjukums.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs ievērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Citas blakusparādības ir norādītas tālāk. Pastāstiet ārstam vai medmātai, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija);
- noguruma vai vājuma sajūta;
- deguna un rīkles infekcija (augšējo elpceļu infekcija);
- reakcijas injekcijas vietā vai tās tuvumā, tajā skaitā ādas apsārtums, nieze, pietūkums, sāpes, zilums, izsitumi vai asiņošana;
- caureja;
- plaušu infekcija (pneimonijs);
- zems trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) līmenis (trombocitopēnija);
- zems limfocītu (noteikts balto asins šūnu veids) līmenis (limfopēnija);
- drudzis (pireksija);
- samazināta ēstgriba;
- izsitumi uz ādas;
- sausa āda;
- sāpes locītavās (artralģija);
- zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija);
- slikta dūša (nelabums);
- galvassāpes;
- apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- asins saindēšanās (sepsis);
- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (paaugstināts transamināžu līmenis);
- nervu bojājums kājās un/vai rokās, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu, sāpes vai sajūtu zudumu (perifēriskā neiropātija);
- ķermeņa daļu, kas savāc un izdala urīnu, infekcija (urīnceļu infekcija).

Bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija);
- zems neitrofilo leukocītu skaits asinīs kopā ar drudzi (febrila neitropēnija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ELREXFIO

Jūsu ārsts uzglabās ELREXFIO slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc flakona atvēršanas, ieskaitot uzglabāšanu sagatavotās šļircēs, ir pierādīta 7 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un 24 stundas līdz 30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks

par 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien pagatavošana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas izmaiņas vai citas redzamas kvalitātes izmaiņu pazīmes.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ELREXFIO satur

- Aktīvā viela ir elranatamabs. ELREXFIO ir pieejams divos dažādos iepakojuma lielumos:
 - viens 1,1 ml flakons, kas satur 44 mg elranatamaba (40 mg/ml);
 - viens 1,9 ml flakons, kas satur 76 mg elranatamaba (40 mg/ml).

Citas sastāvdaļas ir dinātrija edetāts, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām (skatīt sadaļu “ELREXFIO satur nātriju” 2. punktā).

ELREXFIO ārējais izskats un iepakojums

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām (injekcija) ir bezkrāsains līdz gaiši brūns šķidrums.

ELREXFIO ir pieejams divos dažādos stiprumos. Katrs kartona iepakojums satur 1 stikla flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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 Unlimited Company
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām tiek piegādāts kā lietošanai gatavs šķīdums, un pirms ievadīšanas tas nav jāatšķaida. Nekratīt.

ELREXFIO ir caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši brūns šķīdums. Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tam ir krāsu izmaiņas vai ja tas satur daļiņas.

Lai sagatavotu un ievadītu ELREXFIO, jālieto aseptiska tehnika.

Norādījumi par sagatavošanu

ELREXFIO 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonos ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

ELREXFIO ir jāsagatavo, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus (skatīt 1. tabulu) atkarībā no nepieciešamās devas. Katrai pakāpeniski palielinātajai devai ieteicams lietot 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) vienas devas flakonu.

1. tabula. Norādījumi par ELREXFIO sagatavošanu

Nepieciešamā deva	Devas tilpums
12 mg (1. pakāpeniski palielinātā deva)	0,3 ml
32 mg (2. pakāpeniski palielinātā deva)	0,8 ml
76 mg (pilna ārstēšanas deva)	1,9 ml

Pēc atvēršanas flakons un dozēšanas šļirce ir jāizlieto nekavējoties. Ja netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien pagatavošana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pēc atvēršanas, ieskaitot uzglabāšanu šļircēs, kas sagatavotas sterilos apstākļos, ELREXFIO ir stabils 7 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un 24 stundas līdz 30 °C temperatūrā.

Norādījumi par ievadīšanu

ELREXFIO ir paredzēts tikai subkutānām injekcijām, un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Nepieciešamā ELREXFIO deva jāinjicē zemādas audos vēderā (ieteicamā injicēšanas vieta). ELREXFIO var injicēt arī augšstilba zemādas audos.

ELREXFIO, kas paredzēts subkutānām injekcijām, nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir apsārtusi, klāta ar zilumiem, jutīga, cieta vai vietās, kur ir rētas.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Atkritumu likvidēšana

Flakons un tā atlikušais saturs pēc vienas devas ievadīšanas ir jālikvidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.