

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat 44 mg elranatamab in 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon bevat 76 mg elranatamab in 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab is een IgG2-kappa bispecifiek antilichaam afgeleid van twee monoklonale antilichamen (*monoclonal antibodies*, mAb's). Elranatamab wordt geproduceerd met behulp van twee recombinante cellijnen van ovariumcellen van Chinese hamsters (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere tot enigszins opake, kleurloze tot lichtbruine oplossing, met een pH van 5,8 en een osmolariteit van ongeveer 301 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ELREXFIO is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

ELREXFIO dient te worden toegediend door middel van een subcutane injectie door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met goed opgeleid medisch personeel en geschikte medische apparatuur voor de behandeling van ernstige reacties, waaronder cytokineafgiftesyndroom (*cytokine release syndrome*, CRS) en immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) (zie rubriek 4.4).

Voorafgaand aan de start van de behandeling dient een volledig bloedbeeld te worden bepaald. Elke mogelijkheid van actieve infecties en/of zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden dient

te worden uitgesloten (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Dosering

Aanbevolen doseringsschema

De aanbevolen doses zijn opstartdoses van 12 mg op dag 1 en 32 mg op dag 4, gevolgd door een volledige onderhoudsdosis van wekelijks 76 mg van week 2 tot week 24 (zie tabel 1).

Voor patiënten die ten minste 24 weken behandeling hebben gekregen en die een respons hebben bereikt, dient het doseringsinterval te worden veranderd naar een schema om de twee weken.

ELREXFIO dient te worden toegediend volgens het opstartdoseringsschema in tabel 1 om de incidentie van CRS en ICANS te verlagen en de ernst ervan te verminderen. Vanwege het risico op CRS en ICANS dienen patiënten gedurende 48 uur na toediening van elke van de 2 opstartdoses te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen en de instructie te krijgen om in de buurt van een gezondheidszorginstelling te blijven (zie rubriek 4.4).

Tabel 1. Doseringsschema van ELREXFIO

Doseringsschema	Week/dag	Dosis	
Opstartdosering ^{a,b}	Week 1: dag 1	Opstartdosis 1	12 mg
	Week 1: dag 4	Opstartdosis 2	32 mg
Wekelijkse dosering ^{a,c,d}	Week 2-24: dag 1	Volledige onderhoudsdosis	76 mg eenmaal per week
Dosering om de 2 weken ^{d,e}	Vanaf week 25: dag 1	Volledige onderhoudsdosis	76 mg eenmaal per twee weken

a. Premedicatie dient te worden toegediend voorafgaand aan de eerste drie doses ELREXFIO.

b. Er dienen minimaal 2 dagen te worden gelaten tussen opstartdosis 1 (12 mg) en opstartdosis 2 (32 mg).

c. Er dienen minimaal 3 dagen te worden gelaten tussen opstartdosis 2 (32 mg) en de eerste volledige onderhoudsdosis (76 mg).

d. Er dienen minimaal 6 dagen tussen de doses te worden gelaten.

e. Voor patiënten die een respons hebben bereikt.

Opmerking: zie tabel 5 voor aanbevelingen voor het herstarten van ELREXFIO na dosisuitstel.

Aanbevolen premedicatie

De volgende premedicatie dient te worden toegediend ongeveer 1 uur voorafgaand aan de eerste drie doses ELREXFIO, waaronder opstartdosis 1, opstartdosis 2 en de eerste volledige onderhoudsdosis, zoals beschreven in tabel 1, om het risico op CRS te verlagen (zie rubriek 4.4):

- paracetamol 500 mg oraal (of gelijkwaardig)
- dexamethason 20 mg oraal of intraveneus (of gelijkwaardig)
- difenhydramine 25 mg oraal (of gelijkwaardig)

Profylactische antimicrobiële middelen en antivirale middelen dienen te worden overwogen in overeenstemming met de richtlijnen van de lokale instelling (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen gebaseerd op toxiciteit

Dosisverlagingen van ELREXFIO worden niet aanbevolen. Dosisuitstel kan nodig zijn om toxiciteiten te behandelen (zie rubriek 4.4).

Zie tabel 2 en 3 voor aanbevolen handelingen bij bijwerkingen van respectievelijk CRS en ICANS.

Zie tabel 4 voor aanbevolen acties bij andere bijwerkingen.

Cytokineafgiftesyndroom (CRS)

CRS dient te worden vastgesteld op basis van klinische verschijnselen (zie rubriek 4.4). Patiënten dienen te worden geëvalueerd en behandeld voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie. Zo nodig dient een ondersteunende behandeling voor CRS (waaronder antipyretica, ondersteuning met

intraveneus vocht, vasopressoren, IL-6-remmers of IL-6-receptorremmers, extra zuurstof, enz.) te worden toegediend. Laboratoriumonderzoek om te controleren op gedissemineerde intravasale stolling (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), hematologische parameters en de long-, hart-, nier- en leverfunctie dient te worden overwogen.

Tabel 2. Aanbevelingen voor behandeling van CRS

Graad ^a	Aanwezige symptomen	Acties
Graad 1	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling staken tot CRS verdwijnt.^c • Ondersteunende behandeling geven.
Graad 2	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie die reageert op vloeistof en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, en/of • Noodzaak van zuurstof met neuscanule met lage flow^d of <i>blow-by</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling staken tot CRS verdwijnt.^c • Ondersteunende behandeling geven. • Patiënten dagelijks controleren gedurende 48 uur na de volgende dosis ELREXFIO. Patiënten instrueren om in de buurt van een gezondheidszorginstelling te blijven.
Graad 3 (eerste optreden)	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor één vasopressor nodig is met of zonder vasopressine, en/of • Noodzaak van zuurstof met neuscanule met hoge flow^d, gezichtsmasker, <i>non-rebreathing</i>-masker of Venturi-masker 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling staken tot CRS verdwijnt.^c • Ondersteunende behandeling geven, hetgeen intensieve zorg kan omvatten. • Premedicatie toedienen voorafgaand aan de volgende dosis ELREXFIO. • Patiënten dagelijks controleren gedurende 48 uur na de volgende dosis ELREXFIO. Patiënten instrueren om in de buurt van een gezondheidszorginstelling te blijven.
Graad 3 (recidiverend)	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor één vasopressor nodig is met of zonder vasopressine, en/of • Noodzaak van zuurstof met neuscanule met hoge flow^d, gezichtsmasker, <i>non-rebreathing</i>-masker of Venturi-masker 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling definitief staken. • Ondersteunende behandeling geven, hetgeen intensieve zorg kan omvatten.
Graad 4	Temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ met ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), en/of • Noodzaak van zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk [<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], positieve luchtwegdruk op twee niveaus [<i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubatie en mechanische beademing) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling definitief staken. • Ondersteunende behandeling geven, hetgeen intensieve zorg kan omvatten.

- Gebaseerd op de CRS-gradering van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) uit 2019.
- Toegeschreven aan CRS. Het is mogelijk dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, omdat koorts kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica of behandeling tegen cytokinen.
- Zie tabel 5 voor aanbevelingen voor het herstarten van ELREXFIO na dosisuitstel.
- Neuscanule met lage flow is ≤ 6 l/min en neuscanule met hoge flow is >6 l/min.

Neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS

Andere oorzaken van neurologische symptomen dienen te worden uitgesloten. Patiënten dienen onmiddellijk te worden beoordeeld en behandeld gebaseerd op de ernst. Ondersteunende behandeling,

hetgeen intensieve zorg kan omvatten, voor ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten dient te worden gegeven. Patiënten die ICANS van graad 2 of hoger krijgen met de vorige dosis ELREXFIO, dienen de instructie te krijgen in de buurt van een gezondheidszorginstelling te blijven en dagelijks te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen gedurende 48 uur na de volgende dosis.

Tabel 3. Aanbevelingen voor behandeling van ICANS

Graad ^a	Aanwezige symptomen ^b	Acties
Graad 1	ICE-score 7-9 ^c of verlaagd bewustzijn ^d : wordt spontaan wakker.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling staken tot ICANS verdwijnt.^e • Controleren op neurologische symptomen en raadpleging van een neuroloog overwegen voor verdere evaluatie en behandeling. • Niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe overwegen.
Graad 2	ICE-score 3-6 ^c of verlaagd bewustzijn ^d : wordt wakker na gesproken commando.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling staken tot ICANS verdwijnt.^e • Dexamethason^f 10 mg intraveneus om de 6 uur toedienen. Het gebruik van dexamethason voortzetten tot verdwijning tot graad 1 of minder, vervolgens afbouwen. • Controleren op neurologische symptomen en raadpleging van een neuroloog en andere specialisten overwegen voor verdere evaluatie en behandeling. • Niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe overwegen. • Patiënten dagelijks controleren gedurende 48 uur na de volgende dosis ELREXFIO. Patiënten instrueren om in de buurt van een gezondheidszorginstelling te blijven.
Graad 3 (eerste optreden)	ICE-score 0-2 ^c of verlaagd bewustzijn ^d : wordt alleen wakker na tactiele prikkel, of insulten ^d , hetzij: <ul style="list-style-type: none"> • een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of • niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (eeg) die verdwijnen met interventie, of verhoogde intracraniale druk: focaal/lokaal oedeem op neurologische beeldvorming ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling staken tot ICANS verdwijnt.^e • Dexamethason^f 10 mg intraveneus om de 6 uur toedienen. Het gebruik van dexamethason voortzetten tot verdwijning tot graad 1 of minder, vervolgens afbouwen. • Controleren op neurologische symptomen en raadpleging van een neuroloog en andere specialisten overwegen voor verdere evaluatie en behandeling. • Niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe overwegen. • Ondersteunende behandeling geven, hetgeen intensieve zorg kan omvatten. • Patiënten dagelijks controleren gedurende 48 uur na de volgende dosis ELREXFIO. Patiënten instrueren om in de buurt van een gezondheidszorginstelling te blijven.
Graad 3 (recidiverend)	ICE-score 0-2 ^c of verlaagd bewustzijn ^d : wordt alleen wakker na tactiele prikkel, of insulten ^d , hetzij: <ul style="list-style-type: none"> • een klinisch insult, focaal of 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling definitief staken. • Dexamethason^f 10 mg intraveneus om de 6 uur toedienen. Het gebruik van dexamethason voortzetten tot verdwijning tot graad 1 of minder, vervolgens afbouwen. • Controleren op neurologische symptomen en raadpleging van een neuroloog en andere

Graad ^a	Aanwezige symptomen ^b	Acties
	gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of <ul style="list-style-type: none"> • niet-convulsieve insulpen op het elektro-encefalogram (eeg) die verdwijnen met interventie, of verhoogde intracraniale druk: focaal/lokaal oedeem op neurologische beeldvorming ^d	specialisten overwegen voor verdere evaluatie en behandeling. <ul style="list-style-type: none"> • Niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe overwegen. • Ondersteunende behandeling geven, hetgeen intensieve zorg kan omvatten.
Graad 4	ICE-score 0 ^c of verlaagd bewustzijn ^d , hetzij: <ul style="list-style-type: none"> • patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele prikkels nodig om wakker te worden, of • stupor of coma, of insulpen ^d , hetzij: <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigend langdurig insult (>5 minuten), of • herhaalde klinische of elektrische insulpen zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, of motorische bevindingen ^d : <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, of verhoogde intracraniale druk/cerebraal oedeem ^d , met klachten/verschijnselen zoals: <ul style="list-style-type: none"> • diffuus cerebraal oedeem op neurologische beeldvorming, of • decerebrate of decorticale houding, of • verlamming van hersenzenuw VI of • papiloedeem, of • triade van Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling definitief staken. • Dexamethason^f 10 mg intraveneus om de 6 uur toedienen. Het gebruik van dexamethason voortzetten tot verdwijning tot graad 1 of minder, vervolgens afbouwen. • Als alternatief kan toediening van 1.000 mg intraveneus methylprednisolon per dag gedurende 3 dagen worden overwogen. • Controleren op neurologische symptomen en raadpleging van een neuroloog en andere specialisten overwegen voor verdere evaluatie en behandeling. • Niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe overwegen. • Ondersteunende behandeling geven, hetgeen intensieve zorg kan omvatten.

Afkortingen: ICE = immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*).

a. Gebaseerd op de ICANS-gradering van de *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) uit 2019.

b. Behandeling wordt bepaald door het ernstigste voorval, dat niet is toe te schrijven aan een andere oorzaak.

c. Indien de patiënt wakker te krijgen is en een ICE-beoordeling kan uitvoeren, beoordeel:

oriëntatie (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); benoemen (3 voorwerpen benoemen, bijv. klok, pen, knoop aanwijzen = 3 punten); opdrachten uitvoeren (bijv. “steek 2 vingers op” of “doe uw ogen dicht en steek uw tong uit” = 1 punt); schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt); en aandacht (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Indien de patiënt niet wakker te krijgen is en geen ICE-beoordeling kan uitvoeren (ICANS graad 4) = 0 punten.

d. Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

e. Zie tabel 5 voor aanbevelingen voor het herstarten van ELREXFIO na dosisuitstel.

f. Met alle verwijzingen naar toediening van dexamethason wordt/worden dexamethason of overeenkomstige geneesmiddelen bedoeld.

Tabel 4. Aanbevolen acties voor andere bijwerkingen

Bijwerkingen	Ernst	Acties
Hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Absolute neutrofielentelling minder dan $0,5 \times 10^9/l$	• Behandeling staken totdat de absolute neutrofielentelling $0,5 \times 10^9/l$ of hoger is. ^b
	Febriele neutropenie	• Behandeling staken totdat de absolute neutrofielentelling $1 \times 10^9/l$ of hoger is en de koorts verdwijnt. ^b
	Hemoglobine minder dan 8 g/dl	• Behandeling staken totdat hemoglobine 8 g/dl of hoger is. ^b
	Trombocytentelling minder dan 25.000/ μ l Trombocytentelling tussen 25.000/ μ l en 50.000/ μ l met bloeding	• Behandeling staken totdat de trombocytentelling 25.000/ μ l of hoger is en er geen aanwijzingen voor een bloeding zijn. ^b
Overige* niet-hematologische bijwerkingen ^a (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	• Behandeling staken tot herstel naar graad 1 of minder of de uitgangssituatie. ^b • Definitief staken indien er geen herstel optreedt.

a. Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 5.0.

b. Zie tabel 5 voor aanbevelingen voor herstarten van ELREXFIO na dosisuitstel.

* Andere dan CRS en ICANS.

Herstarten van ELREXFIO na dosisuitstel

Indien een dosis wordt uitgesteld, dient de behandeling te worden herstart gebaseerd op de aanbevelingen die worden vermeld in tabel 5, en dient de behandeling te worden hervat volgens het doseringsschema (zie tabel 1). Premedicatie dient te worden toegediend zoals aangegeven in tabel 5.

Tabel 5. Aanbevelingen voor herstarten van de behandeling met ELREXFIO na dosisuitstel

Laatst toegediende dosis	Duur van uitstel na de laatst toegediende dosis	Actie
Opstartdosis 1 (12 mg)	2 weken of korter (≤ 14 dagen)	Herstarten met opstartdosis 2 (32 mg). ^a Indien verdragen, 4 dagen later verhogen naar 76 mg.
	Langer dan 2 weken (> 14 dagen)	Opstartdoseringschema herstarten met opstartdosis 1 (12 mg). ^a
Opstartdosis 2 (32 mg)	2 weken of korter (≤ 14 dagen)	Herstarten met 76 mg. ^a
	Langer dan 2 weken tot korter dan of gelijk aan 4 weken (15 dagen en ≤ 28 dagen)	Herstarten met opstartdosis 2 (32 mg). ^a Indien verdragen, 1 week later verhogen naar 76 mg.
	Langer dan 4 weken (> 28 dagen)	Opstartdoseringschema herstarten met opstartdosis 1 (12 mg). ^a
Een volledige onderhoudsdosis (76 mg)	6 weken of korter (≤ 42 dagen)	Herstarten met 76 mg.
	Langer dan 6 weken tot korter dan of gelijk aan 12 weken (43 dagen tot ≤ 84 dagen)	Herstarten met opstartdosis 2 (32 mg). ^a Indien verdragen, 1 week later verhogen naar 76 mg.
	Langer dan 12 weken (> 84 dagen)	Opstartdoseringschema herstarten met opstartdosis 1 (12 mg). ^a

a. Premedicatie toedienen voorafgaand aan de dosis ELREXFIO.

Behandelduur

De behandeling dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste doses

Indien een dosis niet op het geplande tijdstip wordt toegediend, dient de dosis zo snel mogelijk daarna te worden gegeven, en dient het doseringsschema te worden aangepast als nodig om de doseringsintervallen te behouden (zie tabel 1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] > 30 ml/min/1,73 m². Beperkte gegevens zijn beschikbaar bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Bij een licht verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (totaalbilirubine > 1 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT, of totaalbilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN, zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ELREXFIO bij pediatrische patiënten voor de behandeling van multipel myeloom.

Wijze van toediening

ELREXFIO is uitsluitend bestemd voor subcutane injectie en dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De vereiste dosis dient te worden geïnjecteerd in het subcutane weefsel van de buik (injectieplaats van voorkeur). Als alternatief kan het worden geïnjecteerd in het subcutane weefsel van de dij.

ELREXFIO dient niet te worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid rood, gevoelig of hard is, of in gebieden met blauwe plekken of littekens.

Voor instructies over gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Cytokineafgiftesyndroom (CRS)

CRS, waaronder levensbedreigende of fatale reacties, kan optreden bij patiënten die ELREXFIO krijgen. Klinische klachten en verschijnselen van CRS kunnen onder andere koorts, hypoxie, koude rillingen, hypotensie, tachycardie, hoofdpijn en gestegen leverenzymen zijn (zie rubriek 4.8).

De behandeling dient te worden gestart volgens het startdoseringsschema om het risico op CRS te verlagen en patiënten dienen na de toediening van ELREXFIO dienovereenkomstig te worden gecontroleerd. Premedicatie dient te worden toegediend voorafgaand aan de eerste drie doses om het risico op CRS te verminderen (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen te worden geadviseerd dringend medische hulp in te roepen indien er klachten of verschijnselen van CRS optreden.

Bij de eerste klacht van CRS dient ELREXFIO te worden gestaakt en dient onmiddellijk te worden beoordeeld of patiënten in het ziekenhuis moeten worden opgenomen. CRS dient te worden behandeld volgens de aanbevelingen in rubriek 4.2 en verdere behandeling dient te worden overwogen volgens de richtlijnen van de lokale instelling. Zo nodig dient een ondersteunende behandeling voor CRS (waaronder antipyretica, ondersteuning met intraveneus vocht, vasopressoren, IL-6-remmers of IL-6-receptorremmers, extra zuurstof, enz.) te worden toegediend. Laboratoriumonderzoek om te controleren op diffuse intravasale stolling (*disseminated intravascular coagulation, DIC*), hematologische parameters, en long-, hart-, nier- en leverfunctie dient te worden overwogen.

Neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS

Na behandeling met ELREXFIO kunnen ernstige of levensbedreigende neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS, optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen (bijv. verminderd bewustzijn, beroerte en/of motorische zwakte) van neurologische toxiciteiten.

Patiënten dienen te worden geadviseerd dringend medische hulp in te roepen indien er klachten of verschijnselen van neurologische toxiciteit optreden.

Bij de eerste klacht van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, dient ELREXFIO te worden gestaakt en dient neurologische evaluatie te worden overwogen. De algemene behandeling voor neurologische toxiciteit (bijv. ICANS) wordt samengevat in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

Vanwege de kans op ICANS dienen patiënten te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of zware of mogelijk gevaarlijke machines te bedienen tijdens het opstartdoseringsschema en gedurende 48 uur na voltooiing van elk van de 2 opstartdoses en bij het ontstaan van nieuwe neurologische symptomen (zie rubriek 4.2 en 4.7).

Infecties

Ernstige, levensbedreigende of fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die ELREXFIO kregen (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met ELREXFIO zijn nieuwe of gereactiveerde virale infecties opgetreden. Tijdens de behandeling met ELREXFIO is ook progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) opgetreden.

Bij patiënten met actieve infecties dient geen behandeling te worden gestart. Patiënten dienen voorafgaand aan en tijdens de behandeling met ELREXFIO te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van een infectie en op gepaste wijze te worden behandeld. ELREXFIO dient te worden gestaakt op basis van de ernst van de infectie zoals aangegeven in tabel 4 voor andere niet-hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Profylactische antimicrobiële (bijv. preventie van *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie) en antivirale middelen (bijv. preventie van reactivering van herpes zoster) dienen te worden toegediend volgens de richtlijnen van de lokale instelling.

Neutropenie

Neutropenie en febriele neutropenie zijn gemeld bij patiënten die ELREXFIO kregen (zie rubriek 4.8).

Het volledige bloedbeeld dient te worden gecontroleerd bij de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling. De behandeling met ELREXFIO dient te worden gestaakt zoals aangegeven in tabel 4 (zie rubriek 4.2). Patiënten met neutropenie dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen van een infectie. Er dient ondersteunende behandeling volgens de richtlijnen van de lokale instelling te worden gegeven.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die ELREXFIO kregen (zie rubriek 4.8).

De immunoglobulinespiegels dienen te worden gecontroleerd gedurende de behandeling. Behandeling met subcutane of intraveneuze immunoglobuline (IVIG) dient te worden overwogen indien de IgG-spiegels onder 400 mg/dl dalen en patiënten dienen te worden behandeld volgens de richtlijnen van de lokale instelling, waaronder voorzorgsmaatregelen voor infecties en antimicrobiële profylaxe.

Gelijktijdig gebruik met levende virale vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met ELREXFIO is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen binnen de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis, tijdens de behandeling en ten minste 4 weken na de behandeling.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met ELREXFIO uitgevoerd.

De eerste vrijgave van cytokinen die gepaard gaat met de start van de behandeling met ELREXFIO kan cytochroom-P450 (CYP)-enzymen onderdrukken. Het hoogste risico op interacties treedt naar verwachting op tijdens en tot maximaal 14 dagen na het opstartdoseringschema en tijdens en tot maximaal 14 dagen na CRS. Tijdens deze periode dient te worden gecontroleerd op toxiciteit of geneesmiddelconcentraties bij patiënten die gelijktijdig gevoelige CYP-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. ciclosporine, fenytoïne, sirolimus en warfarine) krijgen. De dosis van het gelijktijdige geneesmiddel dient zo nodig te worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Voorafgaand aan de aanvang van de behandeling met ELREXFIO dient de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, te worden gecontroleerd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met ELREXFIO en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bij mensen of dieren om het risico op het gebruik van elranatamab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Van humane immunoglobuline (IgG) is bekend dat het de placenta passeert na het eerste trimester van de zwangerschap. Gebaseerd op het werkingsmechanisme kan elranatamab schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. ELREXFIO wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

ELREXFIO is in verband gebracht met hypogammaglobulinemie. Daarom dient beoordeling van de immunoglobulinespiegels bij pasgeborenen van moeders die worden behandeld met ELREXFIO te worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of elranatamab bij mens of dier in de moedermelk wordt uitgescheiden en welk effect het heeft op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen en op de melkproductie. Van humane IgG's is bekend dat ze in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met ELREXFIO en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van elranatamab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten van elranatamab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn in dieronderzoek niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ELREXFIO heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die ELREXFIO krijgen het risico op een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen de instructie te krijgen geen voertuigen te besturen of zware of mogelijk gevaarlijke machines te bedienen tijdens en gedurende 48 uur na voltooiing van elk van de 2 opstartdoses en in het geval van nieuw optreden van neurologische toxiciteit, totdat alle neurologische symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn CRS (57,9%), anemie (54,1%), neutropenie (44,8%), vermoeidheid (44,3%), bovensteluchtweginfectie (38,8%), injectieplaatsreactie (38,3%), diarree (37,7%), pneumonie (37,2%), trombocytopenie (36,1%), lymfopenie (30,1%), verminderde eetlust (26,8%), pyrexie (27,3%), rash (26,2%), artralgie (25,1%), hypokaliëmie (23,0%), nausea (21,3%) en droge huid (21,3%).

Ernstige bijwerkingen zijn pneumonie (30,6%), sepsis (15,3%), CRS (12,6%), anemie (5,5%), bovensteluchtweginfectie (4,9%), urineweginfectie (3,3%), febriële neutropenie (2,7%), dyspneu (2,2%) en pyrexie (2,2%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 6 geeft een overzicht van bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die ELREXFIO volgens het aanbevolen doseringsschema kregen (N=183, waaronder 64 patiënten die eerder een tegen BCMA gericht antilichaamgeneesmiddelconjugaat [*antibody drug conjugate*, ADC] of chimere-antigeenreceptor [*chimeric antigen receptor*, CAR]-T-celtherapie [ondersteunend cohort B] kregen. De mediane behandelduur was 4,1 maanden (bereik: 0,03 tot 20,3 maanden). De veiligheidsgegevens van ELREXFIO werden ook geëvalueerd in de behandelde populatie (N=265) zonder aanvullende vastgestelde bijwerkingen.

De bijwerkingen staan vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie en volgens frequentie. De frequentie categorieën worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen, indien van toepassing, gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 6. Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met ELREXFIO in MagnetisMM-3 met de aanbevolen dosis

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie (alle graden)	N=183	
			Alle graden (%)	Graad 3 of 4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^a	Zeer vaak	37,2	24,6
	Sepsis ^b	Zeer vaak	18,0	12,6
	Bovensteluchtweginfectie	Zeer vaak	38,8	5,5
	Urineweginfectie	Zeer vaak	12,6	4,4
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	44,8	43,2
	Anemie	Zeer vaak	54,1	42,6
	Trombocytopenie	Zeer vaak	36,1	26,2
	Lymfopenie	Zeer vaak	30,1	27,9
	Leukopenie	Zeer vaak	17,5	12,6
	Febriële neutropenie	Vaak	2,7	2,7

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie (alle graden)	N=183	
			Alle graden (%)	Graad 3 of 4 (%)
Immuunsysteem-aandoeningen	Cytokineafgiftesyndroom	Zeer vaak	57,9	0,5
	Hypogammaglobulinemie	Zeer vaak	14,2	2,7
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	26,8	1,1
	Hypokaliëmie	Zeer vaak	23,0	8,7
	Hypofosfatemie	Vaak	6,6	0,5
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere neuropathie ^c	Zeer vaak	15,8	1,1
	Hoofdpijn	Zeer vaak	19,1	0
	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)	Vaak	3,3	1,1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Zeer vaak	19,1	4,9
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak	37,7	1,1
	Nausea	Zeer vaak	21,3	0
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^d	Zeer vaak	26,2	0
	Droge huid	Zeer vaak	21,3	0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Zeer vaak	25,1	1,6
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats	Zeer vaak	38,3	0
	Pyrexie	Zeer vaak	27,3	3,3
	Vermoeidheid	Zeer vaak	44,3	6,0
Onderzoeken	Transaminasen verhoogd	Zeer vaak	16,9	5,5

- a. Pneumonie omvat pneumonie, COVID-19-pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, ondersteluchtweginfectie bacterieel, infectie van onderste luchtwegen viraal, Pneumocystis jiroveci-pneumonie, adenoviruspneumonie, bacteriële pneumonie, cytomegaloviruspneumonie, pneumonie door schimmels, influenzapneumonie, Pseudomonas-pneumonie, pneumonie viraal, atypische pneumonie, Coronaviruspneumonie, Haemophilus-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, respiratoir-synctieel-virus-pneumonie.
- b. Sepsis omvat sepsis, bacteriëmie, medisch-hulpmiddelgerelateerde bacteriëmie, medisch-hulpmiddelgerelateerde sepsis, Escherichia-bacteriëmie, Escherichia-sepsis, Klebsiella-sepsis, Pseudomonas-sepsis, septische shock, stafylokokkenbacteriëmie, stafylokokken-sepsis, streptokokkensepsis, urosepsis, Campylobacter-bacteriëmie.
- c. Perifere neuropathie omvat perifere sensorische neuropathie, paresthesie, perifere sensimotorische neuropathie, dysesthesie, neuropathie perifeer, perifere motorische neuropathie, Guillain-Barré-syndroom, hypo-esthesie, neuralgie, polyneuropathie.
- d. Rash omvat exfoliatieve dermatitis, gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, erytheem, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, rash, rash erythemateus, rash vlekkelig, rash maculo-papuleus, pustuleuze rash, symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem, epidermolyse.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokineafgiftesyndroom (CRS)

CRS trad op bij 57,9% van de patiënten die ELREXFIO kregen volgens het aanbevolen doseringsschema, met CRS van graad 1 bij 43,7%, van graad 2 bij 13,7% en van graad 3 bij 0,5% van de patiënten. De meeste patiënten kregen CRS na de eerste opstartdosis (43,2%) of de tweede opstartdosis (19,1%), 7,1% van de patiënten kreeg CRS na de eerste volledige onderhoudsdosis en 1,6% van de patiënten na een daaropvolgende dosis. Recidiverende CRS trad op bij 13,1% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden van CRS was 2 (spreiding: 1 tot 9) dagen na de meest recente dosis, met een mediane duur van 2 (spreiding: 1 tot 19) dagen.

Bij de patiënten bij wie CRS ontstond waren de ermee gepaard gaande symptomen koorts (99,0%), hypotensie (21,0%) en hypoxie (11,4%). 33% van de patiënten kreeg tocilizumab (of siltuximab) en 15,1% corticosteroïden voor de behandeling van CRS.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

ICANS trad op bij 3,3% van de patiënten na behandeling met ELREXFIO volgens het aanbevolen doseringsschema, met ICANS van graad 1 bij 0,5%, van graad 2 bij 1,6% en van graad 3 bij 1,1% van de patiënten. De meeste patiënten hadden ICANS na de eerste opstartdosis (2,7%), 1 (0,5%) patiënt had ICANS na de tweede opstartdosis en 1 (0,5%) patiënt had ICANS na een daaropvolgende dosis. Recidiverende ICANS trad op bij 1,1% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden was 3 (spreiding: 1 tot 4) dagen na de meest recente dosis met een mediane duur van 2 (spreiding: 1 tot 18) dagen.

De aanvang van ICANS kan gelijktijdig zijn met CRS, na verdwijning van CRS of in afwezigheid van CRS. De vaakst voorkomende symptomen van ICANS waren een verminderd bewustzijn en scores voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) van graad 1 of graad 2 (zie tabel 3). Van de patiënten bij wie ICANS ontstond, kreeg 66,7% corticosteroiden, 33,3% tocilizumab (of siltuximab), 33,3% levetiracetam en 16,7% anakinra voor de behandeling van ICANS.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Er is in klinische onderzoeken geen ervaring met overdosering. De maximaal verdraagbare dosis van elranatamab is niet bepaald. In klinische onderzoeken zijn doses van maximaal 76 mg eenmaal per week toegediend.

Behandeling

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en dient onmiddellijk een gepaste ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: monoklonale antilichamen en antilichaamgeneesmiddelconjugaten, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Elranatamab is een bispecifiek T-cel-activerend antilichaam dat CD3-epsilon op T-cellen en B-celmaturationeantigeen (BCMA) op plasmacellen, plasmablasten en multipelmyeloomcellen bindt. Binding van elranatamab aan BCMA op tumorcellen en CD3 op T-cellen is onafhankelijk van aangeboren T-celreceptor (TCR)-specificiteit of van afhankelijkheid van MHC (*major histocompatibility complex*)-klasse-1-moleculen. Elranatamab activeerde T-cellen, leidde tot vrijgave van pro-inflammatoire cytokinen en resulteerde in lysis van multipelmyeloomcellen.

Farmacodynamische effecten

Immunogeniciteit

Tijdens behandeling met elranatamab in de aanbevolen dosis werden antigeneesmiddelantilichamen

(*anti-drug antibodies*, ADA) gedetecteerd bij 8,3% van de deelnemers. Er werden geen aanwijzingen voor een invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid waargenomen; de gegevens zijn echter nog steeds beperkt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerecidiveerd of refractair multipel myeloom

De werkzaamheid van ELREXFIO als monotherapie werd geëvalueerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom in een open-label, niet-gerandomiseerd, multicentrisch fase 2-onderzoek (MagnetisMM-3). In het onderzoek werden patiënten opgenomen die refractair waren voor ten minste één proteasoomremmer (*proteasome inhibitor*, PI), één immunomodulator (IMiD) en één anti-CD38 monoklonaal antilichaam. In MagnetisMM-3 werden 123 patiënten opgenomen die naïef waren voor tegen BCMA gerichte behandeling (hoofdcohort A). De patiënten hadden bij de inclusie meetbare ziekte volgens de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG). In het onderzoek werden patiënten opgenomen met een ECOG-score van ≤ 2 , in de uitgangssituatie voldoende werkend beenmerg (absolute neutrofielentelling $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocytentelling $\geq 25 \times 10^9/l$, hemoglobinegehalte ≥ 8 g/dl), voldoende nierfunctie (CrCL ≥ 30 ml/min) en leverfunctie (aspartaataminotransferase [ASAT] en alanineaminotransferase [ALAT] $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal [ULN]), totaal bilirubine $\leq 2 \times$ ULN) en een linkerventrieklejectiefraction van $\geq 40\%$. Patiënten met sluimerend multipel myeloom, actieve plasmacelleukemie, amyloïdose, POEMS (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale plasmacelaandoening, huidafwijkingen)-syndroom, stamceltransplantatie binnen 12 weken voorafgaand aan de inschrijving, actieve infecties, en klinisch significante neuropathieën en hart- en vaataandoeningen, werden van het onderzoek uitgesloten.

Patiënten kregen een subcutane toediening van ELREXFIO in een opbouw dosis van 12 mg op dag 1 en 32 mg op dag 4 van de behandeling, gevolgd door de eerste volledige behandelingsdosis ELREXFIO (76 mg) op dag 8 van de behandeling. Daarna kregen de patiënten eenmaal per week 76 mg. Na 24 weken werd het dosisinterval bij patiënten die een IMWG-responscategorie van partiële respons of beter bereikten met responsen die ten minste 2 maanden aanhielden, veranderd van eenmaal per week naar eenmaal per 2 weken (zie rubriek 4.2).

Van de 123 patiënten die werden behandeld in hoofdcohort A was de mediane leeftijd 68 (spreiding: 36 tot 89) jaar, met 19,5% van de patiënten van ≥ 75 jaar. 44,7% was vrouw; 58,5% was wit, 13,0% was Aziatisch, 8,9% was van Spaans/Portugese of Latijns-Amerikaanse afkomst en 7,3% was zwart. Het ziektestadium (R-ISS) bij aanvang van het onderzoek was 22,8% in stadium I, 55,3% in stadium II en 15,4% in stadium III. De mediane tijd sinds de eerste diagnose van multipel myeloom tot de inschrijving was 72,9 (spreiding: 16 tot 228) maanden. De patiënten hadden mediaan 5 eerdere behandelingslijnen (spreiding: 2 tot 22) gehad; met 96,0% die ≥ 3 eerdere behandelingslijnen had gekregen. 96,7% was *triple-class* refractair en 95,9% was refractair voor de laatste behandelingslijn. 68,3% kreeg een eerdere autologe stamceltransplantatie en 5,7% kreeg een eerdere allogene stamceltransplantatie. Cytogenetische kenmerken met een hoog risico [t(4;14), t(14;16) of del(17p)] waren aanwezig bij 25,2% van de patiënten en 31,7% van de patiënten had extramedullaire ziekte (aanwezigheid van een plasmacytoma [extramedullair en/of paramedullair] met een wekedelencomponent) volgens een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (*blinded independent central review*, BICR) in de uitgangssituatie.

De werkzaamheidsresultaten waren gebaseerd op het responspercentage en de duur van de respons (*duration of response*, DOR), zoals beoordeeld aan de hand van BICR gebaseerd op de IMWG-criteria. De werkzaamheidsresultaten van hoofdcohort A worden weergegeven in tabel 7. De mediane (spreiding) follow-up vanaf de eerste dosis voor responders was 15,2 (2,4; 24,2) maanden.

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten voor MagnetisMM-3 in hoofdcohort A

	Patiënten naïef voor tegen BCMA gerichte behandeling (hoofdcohort A)
	Alle behandelde (N=123)
Objectieve-responspercentage (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95%-BI)	75 (61,0%) (51,8; 69,6)
Stringente complete respons (sCR)	19 (15,4%)
Complete respons (CR)	25 (20,3%)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	25 (20,3%)
Partiële respons (PR)	6 (4,9%)
Complete-responspercentage (sCR+CR), n (%) (95%-BI)	44 (35,8%) (27,3; 44,9)
Tijd tot eerste respons (maanden)	
Aantal responders	75
Mediaan	1,22
Spreiding	(0,9; 7,4)
Duur van de respons (DOR) (maanden)	
Aantal responders	75
Mediaan (95%-BI)	NS (NS, NS)
Percentage na 6 maanden (95%-BI)	89,1 (79,5; 94,4)
Percentage na 9 maanden (95%-BI)	80,7 (69,5; 88,1)
Percentage na 12 maanden (95%-BI)	74,3 (62,3; 83,0)
Percentage na 15 maanden (95%-BI)	70,8 (58,2; 80,2)
Percentage MRD-negativiteit^a bij patiënten die CR of sCR bereiken en die evalueerbaar zijn voor MRD (29 van de 44 patiënten die CR/sCR bereikten, waren evalueerbaar voor MRD)	
n (%) 95%-BI (%)	26 (89,7%) (72,7; 97,8)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet schatbaar; MRD = minimale restziekte (*minimal residual disease*).

a. Volgens drempel 10^{-5} , *Next Generation Sequencing clonoSEQ*-test (Adaptive Biotechnologies).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ELREXFIO in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters worden weergegeven als geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [CV]%) voor ongebonden elranatamab, tenzij anders vermeld. De C_{max} en AUC_{tau} van elranatamab namen na de eerste subcutane dosis op een dosisproportionale manier toe over het geëvalueerde dosisbereik via subcutane toediening (~ 6 tot 76 mg). De mediane accumulatiefactor na 24 weken wekelijkse toediening ten opzichte van de eerste subcutane dosis elranatamab 76 mg voor de C_{max} en AUC_{tau} was respectievelijk 6,6 en 11,2 keer zo hoog. De voorspelde C_{gem} , C_{max} en C_{dal} van elranatamab worden weergegeven in tabel 8.

Tabel 8. Voorspelde farmacokinetische parameters van elranatamab na de aanbevolen dosis

Tijdstip	Parameters		
	C _{gem} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{dal} (µg/ml)
Einde van wekelijkse dosis (week 24)	32,7 (49%)	33,6 (48%)	31,2 (50%)
<i>Steady state</i> (toediening om de twee weken) ^{a,b}	18,4 (57%)	20,1 (55%)	15,9 (64%)

a. Bij patiënten die een respons hebben bereikt.

b. De *steady-state* blootstelling aan elranatamab bij toediening om de twee weken wordt ongeveer verwacht in week 48.

Absorptie

De voorspelde gemiddelde biologische beschikbaarheid van elranatamab was 56,2% wanneer het subcutaan werd toegediend. De mediane T_{max} na subcutane toediening van elranatamab varieerde bij alle dosisniveaus van 3 tot 7 dagen.

Distributie

Gebaseerd op het farmacokinetische populatiemodel was het voorspelde gemiddelde distributievolume van ongebonden elranatamab 4,78 l, 69% (CV) voor het centrale compartiment en 2,83 l voor het perifere compartiment.

Eliminatie

De voorspelde geometrische gemiddelde halfwaardetijd van elranatamab is 22 dagen, 64% (CV), in week 24 na doses van 76 mg wekelijks. Gebaseerd op het farmacokinetische populatiemodel was de voorspelde gemiddelde klaring van elranatamab 0,324 l/dag, 69% (CV).

Speciale populaties

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van elranatamab waargenomen gebaseerd op leeftijd (36 tot 89 jaar), geslacht (167 mannen, 154 vrouwen), etnische herkomst (193 wit, 49 Aziatisch, 29 zwart) en lichaamsgewicht (37 tot 160 kg).

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen onderzoeken met elranatamab uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Resultaten van farmacokinetische populatieanalyses wijzen erop dat een licht verminderde nierfunctie (eGRF 60 ml/min/1,73 m² tot 90 ml/min/1,73 m²) of een matig verminderde nierfunctie (eGRF 30 ml/min/1,73 m² tot 60 ml/min/1,73 m²) de farmacokinetiek van elranatamab niet significant beïnvloedde. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Verminderde leverfunctie

Er zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie geen onderzoeken met elranatamab uitgevoerd. Resultaten van farmacokinetische populatieanalyses wijzen erop dat een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine >1 tot 1,5 x ULN en elke ASAT of totaal bilirubine ≤ULN en ASAT >ULN) de farmacokinetiek van elranatamab niet significant beïnvloedde. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een matig (totaal bilirubine >1,5 tot 3,0 x ULN en elke ASAT) of ernstig (totaal bilirubine >3,0 x ULN en elke ASAT) verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van elranatamab te beoordelen.

Reproductietoxicologie en vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten van elranatamab op de vruchtbaarheid of voortplanting en foetale ontwikkeling te evalueren.

In een 13 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij seksueel rijpe cynomolgus-aperen waren er geen opvallende effecten op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen na subcutane doses van maximaal 6 mg/kg/week (ongeveer 6,5 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens, gebaseerd op AUC-blootstelling).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar.

Klaargemaakte injectiespuit

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 30°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van opening de risico's van microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie

1,1 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber) en een aluminium verzegeling met flip-off-dop met daarin 44 mg elranatamab.
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie

1,9 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber) en een aluminium verzegeling met flip-off-dop met daarin 76 mg elranatamab.
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie wordt geleverd als gebruiksklare oplossing die voorafgaand aan de toediening niet verdund hoeft te worden. Niet schudden.

ELREXFIO is een heldere tot enigszins opake, en kleurloze tot lichtbruine oplossing. De oplossing dient niet te worden toegediend als deze verkleurd is of deeltjes bevat.

Om ELREXFIO klaar te maken en toe te dienen dient een aseptische techniek te worden gebruikt.

Instructies voor het klaarmaken

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

ELREXFIO dient te worden klaargemaakt volgens de onderstaande instructies (zie tabel 9), afhankelijk van de benodigde dosis. Er wordt voorgesteld om voor elk van de opstartdoses een injectieflacon van 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) voor een enkelvoudige dosis te gebruiken.

Tabel 9. Instructies voor het klaarmaken van ELREXFIO

Benodigde dosis	Dosisvolume
12 mg (opstartdosis 1)	0,3 ml
32 mg (opstartdosis 2)	0,8 ml
76 mg (volledige onderhoudsdosis)	1,9 ml

Na het aanprikken dienen de injectieflacon en de doseerspuit onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de klaargemaakte doseerspuit niet onmiddellijk wordt gebruikt, de injectiespuit bewaren tussen 2°C en 30°C gedurende maximaal 24 uur.

Verwijdering

De injectieflacon en de overgebleven inhoud dienen na eenmalig gebruik te worden afgevoerd. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1770/001

EU/1/23/1770/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar ELREXFIO op de markt wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers die naar verwachting elranatamab gaan gebruiken, toegang hebben tot de patiëntenwaarschuwingskaart of er één verstrekt krijgen, die de patiënten informeert en uitleg geeft over de risico's van CRS en neurologische toxiciteiten, waaronder ICANS. De patiëntenwaarschuwingskaart bevat een waarschuwingsboodschap voor de medische zorgverlener die de patiënt behandelt dat de patiënt elranatamab krijgt.

De patiëntenwaarschuwingskaart moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Een beschrijving van de belangrijkste klachten en verschijnselen van CRS en ICANS
- Herinnering dat ze in de buurt van een gezondheidszorginstelling dienen te blijven en dagelijks gecontroleerd dienen te worden op klachten en verschijnselen gedurende 48 uur na toediening van de eerste 2 opstartdoses
- Een beschrijving wanneer ze dringende hulp van een medische zorgverlener of spoedeisende hulp moeten inroepen, mochten zich klachten en verschijnselen van CRS of ICANS voordoen
- De contactgegevens van de voorschrijvende arts

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van elranatamab geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond, zal de vergunninghouder de resultaten indienen van onderzoek C1071005, een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar elranatamab als monotherapie en elranatamab + daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexamethason bij deelnemers met gerecidiveerd/refractair multipel myeloom die ten minste één eerdere behandelingslijn hebben gekregen, waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer.	Juni 2027
Om de duur van de respons en de langetermijnveiligheid verder te bepalen bij proefpersonen met multipel myeloom die ten minste drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam, zal de vergunninghouder het eindrapport indienen van onderzoek C1071003, een open-label, multicentrisch, niet-gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar elranatamab als monotherapie bij deelnemers met multipel myeloom die refractair zijn voor ten minste één proteasoomremmer, één immunomodulerend middel en één anti-CD38-antilichaam.	Maart 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (44 mg/1,1 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie
elranatamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 1,1 ml bevat 44 mg elranatamab (40 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumedetaat, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon (44 mg/1,1 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1770/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (44 mg/1,1 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ELREXFIO 40 mg/ml injectievloeistof
elranatamab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

44 mg/1,1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (76 mg/1,9 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie
elranatamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 1,9 ml bevat 76 mg elranatamab (40 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumedetaat, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon (76 mg/1,9 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1770/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (76 mg/1,9 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ELREXFIO 40 mg/ml injectievloeistof
elranatamab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

76 mg/1,9 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie elranatamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ELREXFIO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ELREXFIO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ELREXFIO is een middel tegen kanker dat de werkzame stof elranatamab bevat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een type kanker van het beenmerg. Deze vorm van kanker heet multipel myeloom en wordt ook wel de ziekte van Kahler genoemd.

Patiënten die deze behandeling krijgen, hebben minstens drie andere soorten behandelingen gehad. Deze behandelingen hebben niet gewerkt of werken niet meer.

Hoe werkt ELREXFIO?

ELREXFIO is een antilichaam. Dit is een soort eiwit dat is gemaakt om specifieke doelen in uw lichaam te herkennen en zich daar aan vast te maken. ELREXFIO richt zich op het B-celrijpingsantigeen (BCMA), dat aanwezig is op de kankercellen van multipel myeloom. Het richt zich ook op het differentiatiecluster 3 (CD3), dat aanwezig is op T-lymfocyten, een bepaald soort witte bloedcellen in uw immuunsysteem. Dit geneesmiddel werkt door zich aan deze doelen te binden en daardoor de kankercellen en T-cellen samen te brengen. Dit helpt uw immuunsysteem de kankercellen van multipel myeloom te vernietigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u niet zeker weet of u allergisch bent, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U heeft kortgeleden een infectie gehad. Vertel uw arts of verpleegkundige over al uw medische aandoeningen voordat u dit middel krijgt, onder andere of u kort geleden infecties heeft gehad.

Let op ernstige bijwerkingen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van het volgende krijgt:

- Verschijnselen van een aandoening die bekendstaat als het cytokineafgiftesyndroom (CRS). CRS is een ernstige afweerreactie met verschijnselen zoals koorts, moeite met ademen, koude rillingen, hoofdpijn, een lage bloeddruk, een snelle hartslag, een duizelig gevoel en verhoogde gehalten leverenzymen in het bloed.
- Effecten op uw zenuwstelsel. Klachten hiervan zijn onder andere dat u zich verward voelt, minder alert bent of moeite heeft met praten of schrijven. Sommige van deze effecten kunnen een teken zijn van een ernstige reactie van uw afweersysteem met de naam ICANS. Dat staat voor 'immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom'.
- Klachten en verschijnselen van een infectie zoals koorts, koude rillingen, vermoeidheid of moeite met ademen.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u bovengenoemde verschijnselen opmerkt.

ELREXFIO en vaccins

Als u kort geleden een vaccinatie heeft gehad of als u gevaccineerd gaat worden bespreek dit dan met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

U mag geen levende vaccins krijgen in de vier weken voorafgaand aan uw behandeling met ELREXFIO en in de vier weken na uw behandeling.

Tests en controles

Voordat u dit middel krijgt, zal uw arts de hoeveelheid cellen in uw bloed controleren op verschijnselen van een infectie. Als u een infectie heeft, zal die worden behandeld voordat u met ELREXFIO begint. Uw arts zal ook controleren of u zwanger bent en wil weten of u borstvoeding geeft.

Tijdens de behandeling met dit middel zal uw arts u controleren op bijwerkingen. 48 uur na uw eerste en na uw tweede dosis ELREXFIO zal uw arts u controleren op klachten en verschijnselen van CRS en ICANS. Uw arts zal ook regelmatig de hoeveelheid cellen in uw bloed controleren. Dat is nodig omdat de hoeveelheid cellen en andere bestanddelen in uw bloed kunnen afnemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ELREXFIO is niet bedoeld voor kinderen of jongeren onder de 18 jaar. Het is namelijk niet bekend welke invloed het geneesmiddel op hen zal hebben.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ELREXFIO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld ciclosporine, fenytoïne, sirolimus en warfarine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is niet bekend of ELREXFIO invloed heeft op de baby in de buik of dat het in de moedermelk terecht komt.

Zwangerschapsinformatie voor vrouwen

ELREXFIO wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Als u zwanger kunt worden, moet uw arts een zwangerschapstest doen voordat u met de behandeling begint.

Als u zwanger wordt terwijl u met dit geneesmiddel wordt behandeld, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Anticonceptie (voorbehoedmiddelen)

Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptiemiddelen (middelen die ervoor zorgen dat u niet zwanger kunt worden) gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling met ELREXFIO.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling met ELREXFIO.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen kunnen zich moe, duizelig of verward voelen terwijl ze dit middel krijgen. Bestuur geen voertuigen, gebruik geen gereedschappen en bedien geen machines in de eerste 48 uur na elk van uw 2 opstartdoses en totdat uw symptomen verbeteren, of zoals uw arts of verpleegkundige u heeft verteld.

ELREXFIO bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Hoeveel krijgt u?

U krijgt dit middel onder toezicht van een arts met ervaring in kankerbehandelingen. De aanbevolen dosis ELREXFIO is 76 mg. De eerste twee doses zullen lager zijn.

ELREXFIO wordt als volgt gegeven:

- U krijgt een eerste opstartdosis van 12 mg op dag 1 van week 1.
- Daarna krijgt u een tweede opstartdosis van 32 mg op dag 4 van week 1.
- Van week 2 tot week 24 (dag 1) krijgt u de volledige onderhoudsdosis van 76 mg eenmaal per week, zolang u baat heeft bij dit middel.
- Vanaf week 25 kan uw arts uw behandeling van eenmaal per week naar eenmaal in de twee weken veranderen. Dit kan zolang de behandeling met dit middel bij u werkt.

U moet gedurende 48 uur na elk van de twee opstartdoses in de buurt van een ziekenhuis blijven, voor het geval u bijwerkingen krijgt. Uw arts zal u gedurende 48 uur na elk van uw eerste twee doses controleren op bijwerkingen.

Hoe krijgt u dit middel?

Dit middel wordt altijd aan u gegeven door uw arts of verpleegkundige. U krijgt het toegediend als een injectie onder uw huid (subcutaan). Het wordt toegediend in de buikstreek of de dij.

Op de plaats waar u geprikt bent kan de huid tijdelijk rood worden, pijn doen of opzwellen. Ook kunt u daar een bloeditstorting, uitslag, jeuk of een bloeding krijgen. Deze klachten verdwijnen vanzelf zonder dat een extra behandeling nodig is.

Andere geneesmiddelen die u ook tijdens de behandeling met ELREXFIO krijgt

U krijgt geneesmiddelen één uur vóór elk van uw eerste drie doses ELREXFIO. Deze geneesmiddelen helpen de kans op bijwerkingen, zoals cytokineafgiftesyndroom, te verkleinen (zie rubriek 4). Deze geneesmiddelen kunnen zijn:

- Geneesmiddelen om de kans op koorts te verkleinen (zoals paracetamol)

- Geneesmiddelen om de kans op ontsteking te verkleinen (corticosteroiden)
- Geneesmiddelen om de kans op een allergische reactie te verkleinen (antihistaminica zoals difenhydramine)

U kunt deze geneesmiddelen ook bij latere doses ELREXFIO krijgen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling met ELREXFIO.

Het is mogelijk dat u extra geneesmiddelen krijgt, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling en uw medische voorgeschiedenis.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Dit geneesmiddel wordt aan u gegeven door uw arts of verpleegkundige. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel krijgt (een overdosis), zal uw arts u controleren op bijwerkingen.

Als u een afspraak om ELREXFIO te krijgen mist

Het is zeer belangrijk dat u naar al uw afspraken gaat om ervoor te zorgen dat uw behandeling werkt. Als u een afspraak mist, maak dan zo snel mogelijk een andere afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt. Ze kunnen hevig zijn en leiden tot de dood.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Een ernstige afweerreactie (cytokineafgiftesyndroom) die koorts, moeite met ademen, koude rillingen, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, een snelle hartslag en een toename van leverenzymen in uw bloed kan geven;
- Te weinig witte bloedcellen in uw bloed (neutropenie);
- Laag aantal antilichamen genaamd 'immunoglobulinen', in het bloed (hypogammaglobulinemie), wat de kans op infecties vergroot;
- Infectie, mogelijk met koorts, koude rillingen, vermoeidheid of kortademigheid.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Effecten op uw zenuwstelsel. Deze kunnen te maken hebben met een ernstige afweerreactie met de naam ICANS. Dit is de afkorting voor immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom. Enkele van deze klachten zijn:
 - u voelt zich verward
 - u voelt zich minder alert
 - u heeft moeite met praten of schrijven

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de hierboven vermelde ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen worden hieronder vermeld. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Bloedarmoede
- Moe of zwak gevoel

- Neus- en keelinfectie (infectie van de bovenste luchtwegen)
- Reacties op of bij de injectieplaats, waaronder roodheid van de huid, jeuk, zwelling, pijn, blauwe plek, huiduitslag of bloeding
- Diarree
- Longontsteking
- Weinig bloedplaatjes in uw bloed. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond
- Laag aantal lymfocyten, een soort witte bloedcel (lymfopenie)
- Koorts
- Verminderde eetlust
- Huiduitslag
- Droge huid
- Pijn in uw gewrichten (artralgie)
- Te weinig kalium in uw bloed (hypokaliëmie)
- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Moeite met ademen
- Bloedvergiftiging
- Te weinig witte bloedcellen in uw bloed (leukopenie)
- Verhoogd gehalte leverenzymen in het bloed (transaminasen verhoogd)
- Zenuwbeschadiging in benen en/of armen die een tintelend gevoel, een doof gevoel, pijn of verlies van gevoel (perifere neuropathie) kan veroorzaken
- Infectie van de delen van het lichaam die urine verzamelen en uitscheiden (urineweginfectie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Laag gehalte fosfaten in het bloed (hypofosfatemie)
- Te weinig witte bloedcellen in uw bloed, samen met koorts (febriële neutropenie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

ELREXFIO wordt door uw arts bewaard in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

De klaargemaakte injectiespuit kan 24 uur worden bewaard bij een temperatuur tot 30 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u verkleuring of andere zichtbare tekenen van bederf ziet.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is elranatamab. ELREXFIO is verkrijgbaar in twee verschillende verpakkingsgrootten:
 - Eén injectieflacon van 1,1 ml bevat 44 mg elranatamab (40 mg/ml).
 - Eén injectieflacon van 1,9 ml bevat 76 mg elranatamab (40 mg/ml).

De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumedetaat, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injecties (zie 'ELREXFIO bevat natrium' in rubriek 2).

Hoe ziet ELREXFIO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie (injectievloeistof) is een kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

ELREXFIO wordt geleverd in twee sterktes. Iedere kartonnen verpakking bevat 1 glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα

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

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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie wordt geleverd als gebruiksklare oplossing die voorafgaand aan de toediening niet verdund hoeft te worden. Niet schudden.

ELREXFIO is een heldere tot enigszins opake, en kleurloze tot lichtbruine oplossing. De oplossing dient niet te worden toegediend als deze verkleurd is of deeltjes bevat.

Om ELREXFIO klaar te maken en toe te dienen dient een aseptische techniek te worden gebruikt.

Instructies voor het klaarmaken

ELREXFIO 40 mg/ml oplossing voor injectie injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

ELREXFIO dient te worden klaargemaakt volgens de onderstaande instructies (zie tabel 1), afhankelijk van de benodigde dosis. Er wordt voorgesteld om voor elk van de opstartdoses een injectieflacon van 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) voor een enkelvoudige dosis te gebruiken.

Tabel 1. Instructies voor het klaarmaken van ELREXFIO

Benodigde dosis	Dosisvolume
12 mg (opstartdosis 1)	0,3 ml
32 mg (opstartdosis 2)	0,8 ml
76 mg (volledige onderhoudsdosis)	1,9 ml

Na het aanprikken dienen de injectieflacon en de doseerspuit onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de klaargemaakte doseerspuit niet onmiddellijk wordt gebruikt, de injectiespuit bewaren tussen 2°C en 30°C gedurende maximaal 24 uur.

Instructies voor de toediening

ELREXFIO is uitsluitend bestemd voor subcutane injectie en dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De vereiste dosis ELREXFIO dient te worden geïnjecteerd in het subcutane weefsel van de buik (injectieplaats van voorkeur). Als alternatief kan ELREXFIO worden geïnjecteerd in het subcutane weefsel van de dij.

ELREXFIO voor subcutane injectie dient niet te worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid rood, gevoelig of hard is, of in gebieden met blauwe plekken of littekens.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Verwijdering

De injectieflacon en de overgebleven inhoud dienen na eenmalig gebruik te worden afgevoerd. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.