

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka zawierająca 44 mg elranatamabu w 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka zawierająca 76 mg elranatamabu w 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab jest przeciwciałem bispecyficznym IgG2 kappa wywodzącym się z dwóch przeciwciał monoklonalnych (mAb, ang. *monoclonal antibodies*). Elranatamab jest wytwarzany z wykorzystaniem dwóch rekombinowanych linii komórkowych jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladobrazowego roztwór o pH 5,8 i osmolarności około 301 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ELREXFIO jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt leczniczy ELREXFIO powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny w placówce wyposażonej w specjalistyczny sprzęt medyczny stosowany w leczeniu ciężkich reakcji niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS, ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Należy wykluczyć możliwość aktywnego zakażenia i (lub) upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania

Zalecane dawki to dawki stopniowo zwiększane — 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. tygodnia do 24. tygodnia (patrz tabela 1).

W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu i u których uzyskano odpowiedź na leczenie, odstęp między dawkami należy zmieniać na co dwa tygodnie. W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie i u których utrzymała się odpowiedź na leczenie, odstęp między dawkami należy zmienić na co cztery tygodnie.

Produkt leczniczy ELREXFIO należy podawać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabeli 1 w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS. Ze względu na ryzyko CRS i ICANS pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po podaniu każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek i poinstruować ich, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej (patrz punkt 4.4).

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu ELREXFIO

Schemat dawkowania	Tydzień/dzień	Dawka	
Dawkowanie stopniowo zwiększane ^{a,b}	Tydzień 1: dzień 1	Pierwsza dawka stopniowo zwiększana	12 mg
	Tydzień 1: dzień 4	Druga dawka stopniowo zwiększana	32 mg
Dawkowanie raz na tydzień ^{a,c,d}	Tydzień 2-24: dzień 1	Pełna dawka terapeutyczna	76 mg raz na tydzień
Dawkowanie co 2 tygodnie ^{d,e}	Tydzień 25-48: dzień 1	Pełna dawka terapeutyczna	76 mg raz na dwa tygodnie
Dawkowanie co 4 tygodnie ^{d,f,g}	Od 49. tygodnia: dzień 1	Pełna dawka terapeutyczna	76 mg raz na cztery tygodnie

- Przed podaniem pierwszych trzech dawek produktu leczniczego ELREXFIO należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.
 - Pomiędzy podaniem pierwszej dawki stopniowo zwiększanej (12 mg) a drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg) należy zachować odstęp co najmniej 2 dni.
 - Pomiędzy podaniem drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg) a pierwszej pełnej dawki terapeutycznej (76 mg) należy zachować odstęp co najmniej 3 dni.
 - Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 6 dni.
 - Dotyczy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.
 - Dotyczy pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie.
 - Dotyczy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.
- Uwaga: Zalecenia dotyczące wznowienia stosowania ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 5.

Zalecane produkty lecznicze stosowane w premedykacji

Następujące produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podać na około 1 godzinę przed podaniem pierwszych trzech dawek produktu leczniczego ELREXFIO, co obejmuje pierwszą dawkę stopniowo zwiększaną, drugą dawkę stopniowo zwiększaną i pierwszą pełną dawkę terapeutyczną, jak opisano w tabeli 1, aby zmniejszyć ryzyko CRS (patrz punkt 4.4):

- paracetamol 500 mg doustnie (lub odpowiednik)
- deksametazon 20 mg doustnie lub dożylnie (lub odpowiednik)
- difenhidramina 25 mg doustnie (lub odpowiednik)

Należy rozważyć podanie leków przeciwdrobnoustrojowych oraz przeciwwirusowych zapobiegawczo, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki w oparciu o toksyczność

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego ELREXFIO. W celu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności może zaistnieć konieczność opóźnienia podania dawki (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia CRS i ICANS przedstawiono odpowiednio w tabelach 2 i 3.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku innych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 4.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

CRS należy diagnozować na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy oceniać i leczyć pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego. W razie konieczności należy wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające, wskazane przy CRS (obejmujące między innymi leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, leki obkurczające naczynia krwionośne, inhibitory IL-6 lub receptora IL-6, suplementację tlenu). Należy rozważyć przeprowadzenie badań laboratoryjnych w celu kontroli rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia CRS

Stopień nasilenia ^a	Występujące objawy	Postępowanie
Stopień 1.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów CRS.^c • Zapewnić leczenie wspomagające.
Stopień 2.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i: • niedociśnienie tętnicze, które można uregulować poprzez podawanie płynów, niewymagające stosowania leków obkurczających naczynia krwionośne i (lub) • zapotrzebowanie na tlen wymagające zastosowania tlenoterapii za pomocą kaniuli donosowej o niskim przepływie^d lub techniki <i>blow-by</i>	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów CRS.^c • Zapewnić leczenie wspomagające. • Po podaniu kolejnej dawki ELREXFIO pacjentów należy monitorować codziennie przez 48 godzin. Poinstruować pacjentów, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej.
Stopień 3. (Pierwsze wystąpienie)	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i: • niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania jednego leku obkurczającego naczynia krwionośne zawierającego wazopresynę lub bez wazopresyny i (lub) • zapotrzebowanie na tlen wymagające zastosowania tlenoterapii za pomocą kaniuli donosowej o wysokim przepływie^d, maski twarzowej, maski bez aparatu oddechowego o zamkniętym obiegu lub maski tlenowej z dyszą Venturiego	• Wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów CRS.^c • Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię. • Przed podaniem kolejnej dawki ELREXFIO należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. • Po podaniu kolejnej dawki ELREXFIO pacjentów należy kontrolować codziennie przez 48 godzin. Poinstruować pacjentów, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej.
Stopień 3. (nawrót)	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i: • niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania jednego leku obkurczającego naczynia krwionośne	• Na stałe zaprzestać podawania leku. • Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię.

Stopień nasilenia ^a	Występujące objawy	Postępowanie
	zawierającego wazopresynę lub niezawierającego wazopresyny i (lub) • zapotrzebowanie na tlen wymagające zastosowania tlenoterapii za pomocą kaniuli donosowej o wysokim przepływie^d, maski twarzowej, maski bez aparatu oddechowego o zamkniętym obiegu lub maski tlenowej z dyszą Venturiego	
Stopień 4.	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i: • niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania wielu leków obkurczających naczynia krwionośne (z wyłączeniem wazopresyny) i (lub) • zapotrzebowanie na tlen wymagające utrzymywania dodatniego ciśnienia [np. stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, ang. <i>continuous positive airway pressure</i>), dwupoziomowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (BiPAP, ang. <i>bilevel positive airway pressure</i>), intubacji i wentylacji mechanicznej]	• Na stałe zaprzestać podawania leku. • Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię.

- Na podstawie kryteriów klasyfikacji CRS z 2019 r. opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT, ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*).
- Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem tętniczym lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak podanie leków przeciwgorączkowych lub terapii przeciwcytokinowej.
- Zalecenia dotyczące wznowienia stosowania ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 5.
- Przepływ tlenu w kaniuli donosowej o niskim przepływie wynosi ≤ 6 l/min, a w kaniuli donosowej o wysokim przepływie > 6 l/min.

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od nasilenia objawów. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności neurologicznych należy wdrożyć leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię. Pacjentów, u których rozpoznano ICANS stopnia 2 lub większego po poprzedniej dawce produktu leczniczego ELREXFIO, należy poinstruować, aby przebywali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej i codziennie kontrolować ich pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych, przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki.

Tabela 3. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia ICANS

Stopień nasilenia ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
Stopień 1.	Wynik oceny ICE 7–9 ^c lub obniżony poziom świadomości ^d : reaguje spontanicznie.	• Wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów ICANS.^e • Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem w celu przeprowadzenia dalszej oceny i wdrożenia odpowiedniego leczenia. • W profilaktyce napadów padaczkowych należy rozważyć stosowanie leków przeciwdrgawkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu).
Stopień 2.	Wynik oceny ICE 3–6 ^c lub obniżony poziom świadomości ^d : reaguje na głos.	• Wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów ICANS.^e • Podawać dożylnie deksametazon^f w dawce 10 mg co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę. • Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu przeprowadzenia dalszej oceny i wdrożenia odpowiedniego leczenia. • W zapobieganiu napadom padaczkowym należy rozważyć stosowanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu). • Po podaniu kolejnej dawki ELREXFIO pacjentów należy kontrolować codziennie przez 48 godzin. Poinstruować pacjentów, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej.
Stopień 3. (Pierwsze wystąpienie)	Wynik oceny ICE 0–2 ^c lub obniżony poziom świadomości ^d : reaguje wyłącznie na bodźce dotykowe, lub napady padaczkowe ^d : • wszelkie kliniczne napady padaczkowe, ogniskowe lub uogólnione, które szybko ustępują, lub • napady niedrgawkowe na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji medycznej, lub zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: obrzęk ogniskowy/miejscowy widoczny	• Wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów ICANS.^e • Podawać dożylnie deksametazon^f w dawce 10 mg co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę. • Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu przeprowadzenia dalszej oceny i wdrożenia odpowiedniego leczenia. • W profilaktyce napadów padaczkowych należy rozważyć stosowanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu).

Stopień nasilenia ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
	w badaniu neuroobrazowym ^d	• Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię. • Po podaniu kolejnej dawki ELREXFIO pacjentów należy kontrolować codziennie przez 48 godzin. Poinstruować pacjentów, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej.
Stopień 3. (nawrót)	Wynik oceny ICE 0–2^c lub obniżony poziom świadomości^d: reaguje wyłącznie na bodźce dotykowe, lub napady padaczkowe^d: • wszelkie kliniczne napady padaczkowe, ogniskowe lub uogólnione, które szybko ustępują, lub • napady niedrgawkowe na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji medycznej, lub zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: obrzęk ogniskowy/miejscowy widoczny w badaniu neuroobrazowym^d	• Na stałe zaprzestać podawania leku. • Podawać dożylnie deksametazon^f w dawce 10 mg co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę. • Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu przeprowadzenia dalszej oceny i wdrożenia odpowiedniego leczenia. • W profilaktyce napadów padaczkowych należy rozważyć stosowanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu). • Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię.
Stopień 4.	Wynik oceny ICE 0^c lub obniżony poziom świadomości^d: • pacjent nie reaguje na bodźce albo wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub • otępienie lub śpiączka, lub napady padaczkowe^d: • zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (> 5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub napady wywołane aktywnością elektryczną bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub objawy motoryczne^d: • głęboki ogniskowy deficyt w zdolności do kontrolowania ruchów mięśniowych (motoryczny), na przykład hemipareza lub parapareza,	• Na stałe zaprzestać podawania leku. • Podawać dożylnie deksametazon^f w dawce 10 mg co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę. • Alternatywnie można rozważyć podawanie dożylnie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę przez 3 dni. • Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu przeprowadzenia dalszej oceny i wdrożenia odpowiedniego leczenia. • W profilaktyce napadów padaczkowych należy rozważyć stosowanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu). • Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię.

Stopień nasilenia ^a	Występujące objawy ^b	Postępowanie
	lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe / obrzęk mózgu ^d , w przebiegu którego występują takie objawy, jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • odruchy wyprostowania (reakcje motoryczne wyprostne) lub dekortykacyjne, lub • porażenie nerwu czaszkowego VI, lub • obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, lub • triada Cushinga	

Skróty: ICE = encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated encephalopathy*)

- Na podstawie kryteriów klasyfikacji ICANS z 2019 r. opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT, ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*).
- Postępowanie jest uzależnione od najcięższego zdarzenia, do którego nie można przypisać żadnej innej przyczyny.
- Jeśli pacjent jest w pełni świadomy i zdolny do przeprowadzenia oceny ICE, należy ocenić: orientację (świadomość roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty), nazewnictwo (umiejętność nazwania 3 przedmiotów, np. wskazywanie zegara, długopisu, guzika = 3 punkty), wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt), umiejętność pisania (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt) i skupienie uwagi (liczenie wstecz od 100 dziesiątkami = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie przeprowadzić oceny ICE (4. stopień nasilenia objawów ICANS) = 0 punktów.
- Nie można ich przypisać do żadnej innej przyczyny.
- Zalecenia dotyczące wznowienia stosowania ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 5.
- Wszystkie odniesienia dotyczące podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub równoważnych produktów leczniczych.

Tabela 4. Zalecane postępowanie w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych

Działania niepożądane	Nasilenie	Postępowanie
Hematologiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofili poniżej $0,5 \times 10^9/l$	• Wstrzymać podawanie leku do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofili wyniesie $0,5 \times 10^9/l$ lub więcej.^b
	Gorączka neutropeniczna	• Wstrzymać podawanie leku do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofili wyniesie $1 \times 10^9/l$ lub więcej i ustąpi gorączka.^b
	Stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl	• Wstrzymać podawanie leku do czasu, aż stężenie hemoglobiny będzie wynosiło 8 g/dl lub więcej.^b
	Liczba płytek krwi poniżej 25 000/ μl Liczba płytek krwi w zakresie od 25 000/ μl do 50 000/ μl oraz krwawienie	• Wstrzymać podawanie leku do czasu, gdy liczba płytek krwi będzie wynosiła 25 000/μl lub więcej i nie wystąpią objawy krwawienia.^b

Działania niepożądane	Nasilenie	Postępowanie
Inne* niehematologiczne działania niepożądane ^a (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub 4.	- Wstrzymać podawanie leku do czasu powrotu do stopnia 1. lub mniejszego albo do stanu początkowego.^b - Jeśli nie nastąpi poprawa, na stałe zaprzestać podawania leku.

a. Zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 5.0.

b. Zalecenia dotyczące wznowienia stosowania ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 5 (patrz punkt 4.2).

* Inne niż CRS i ICANS

Wznowienie stosowania ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki

W przypadku opóźnienia podania dawki, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w tabeli 5, leczenie należy wznowić zgodnie ze schematem dawkowania (patrz tabela 1). Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w tabeli 5.

Tabela 5. Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia produktem leczniczym ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki

Ostatnia podana dawka	Czas trwania opóźnienia od ostatniej podanej dawki	Postępowanie
Pierwsza dawka stopniowo zwiększana (12 mg)	2 tygodnie lub mniej (≤ 14 dni)	Ponownie rozpocząć podawanie od drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg). ^a Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, po 4 dniach należy ją zwiększyć do 76 mg.
	Ponad 2 tygodnie (> 14 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki od pierwszej dawki stopniowo zwiększanej (12 mg). ^a
Druga dawka stopniowo zwiększana (32 mg)	2 tygodnie lub mniej (≤ 14 dni)	Ponownie rozpocząć podawanie w dawce 76 mg. ^a
	Ponad 2 tygodnie, ale mniej niż 4 tygodnie (15 dni ≤ 28 dni)	Ponownie rozpocząć podawanie od drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg). ^a Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, po 1 tygodniu należy ją zwiększyć do 76 mg.
	Ponad 4 tygodnie (> 28 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki od pierwszej dawki stopniowo zwiększanej (12 mg). ^a
Dowolna pełna dawka terapeutyczna (76 mg)	12 tygodni lub mniej (≤ 84 dni)	Ponownie rozpocząć podawanie w dawce 76 mg.
	Ponad 12 tygodni (> 84 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki od pierwszej dawki stopniowo zwiększanej (12 mg). ^a Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, po 1 tygodniu należy ją zwiększyć do 76 mg.

a. Przed podaniem dawki ELREXFIO należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a schemat dawkowania dostosować, aby zachować odpowiedni odstęp między dawkami (patrz tabela 1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$]. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do $1,5 \times \text{GGN}$ i dowolna aktywność AspAT lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$ i AspAT $> \text{GGN}$, patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ELREXFIO nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ELREXFIO jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Wymaganą dawkę należy wstrzyknąć do tkanki podskórnej brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Produkt może być również wstrzykiwany do tkanki podskórnej uda.

Produktu leczniczego ELREXFIO nie należy wstrzykiwać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, tkliwa, stwardniała ani w miejsca, gdzie są blizny.

Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO może wystąpić CRS, w tym reakcje zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie tętnicze, tachykardię, ból głowy i zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, aby zmniejszyć ryzyko CRS, a pacjentów należy odpowiednio monitorować po podaniu produktu leczniczego ELREXFIO. Aby zmniejszyć ryzyko CRS, przed podaniem pierwszych trzech dawek należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji (patrz punkt 4.2).

Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną.

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ELREXFIO, a pacjentów należy bezzwłocznie ocenić pod kątem konieczności hospitalizacji. CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punkcie 4.2, a dalsze postępowanie należy rozważyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej. Należy również wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające (w tym między innymi leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, leki obkurczające naczynia krwionośne, inhibitory IL-6 lub receptora IL-6, suplementację tlenu itp.). Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu kontroli rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO mogą wystąpić ciężkie lub zagrażające życiu neurologiczne działania toksyczne, w tym ICANS (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe i (lub) osłabienie motoryczne) toksyczności neurologicznej.

Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną.

Po wystąpieniu pierwszych objawów toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO i rozważyć przeprowadzenie oceny neurologicznej. Ogólne postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej (np. ICANS) podsumowano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn w okresie stopniowego zwiększania dawki i przez 48 godzin po zakończeniu podawania każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek, a także w przypadku wystąpienia nowych objawów neurologicznych (patrz punkty 4.2 i 4.7).

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym ELREXFIO zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu lub prowadzących do zgonu zakażeń (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem leczniczym ELREXFIO występowały nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe, w tym zakażenie / reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii. Podczas leczenia produktem leczniczym ELREXFIO wystąpiła również postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, która może prowadzić do zgonu.

U pacjentów z czynnymi zakażeniami nie należy rozpoczynać leczenia. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym ELREXFIO pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia nasilenia zakażenia, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO, jak wskazano w tabeli 4 dotyczącej innych niehematologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwdrobnoustrojowe (np. zapobiegające zapaleniu płuc wywoływanemu przez *Pneumocystis jirovecii*) i przeciwwirusowe (np. zapobiegające reaktywacji wirusa półpaśca) stosowane zapobiegawczo należy podawać zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO zgłaszano przypadki neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.8).

Należy kontrolować całkowitą liczbę krwinek przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia. Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym ELREXFIO zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2). Pacjentów z neutropenią należy obserwować pod kątem objawów zakażenia. Leczenie wspomagające powinno być prowadzone zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy kontrolować stężenie immunoglobulin. Terapię podskórnymi lub dożylnymi immunoglobulinami należy rozważyć u pacjentów, u których stężenie IgG zmniejszy się poniżej 400 mg/dl. Pacjentów należy leczyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń i profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej.

Jednoczesne stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w okresie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki, w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego ELREXFIO.

Początkowe uwalnianie cytokin związane z rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego ELREXFIO może hamować aktywność enzymów cytochromu P450 (CYP). Oczekuje się, że największe ryzyko interakcji występuje podczas stopniowego zwiększania dawki i do 14 dni po nim oraz podczas zespołu CRS i do 14 dni po jego ustąpieniu. W tym okresie należy kontrolować toksyczność lub stężenia produktu leczniczego u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporynę, fenytoinę, syrolimus i warfarynę). W razie konieczności należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ELREXFIO należy upewnić się, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym ELREXFIO i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce.

Ciąża

Brak danych dotyczących ludzi lub zwierząt, które pozwoliłyby ocenić ryzyko stosowania elranatamabu w okresie ciąży. Wiadomo, że immunoglobulina (IgG) ludzka przenika przez łożysko po pierwszym tryestrze ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, elranatamab podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, i dlatego produkt leczniczy ELREXFIO nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO wiąże się z występowaniem hipogammaglobulinemii, dlatego należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem leczniczym ELREXFIO.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elranatamab przenika do mleka ludzkiego lub zwierzęcego, wpływa na niemowlęta karmione piersią, lub na wytwarzanie mleka. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią, dlatego nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia produktem ELREXFIO i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu elranatamabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu elranatamabu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ELREXFIO wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS pacjenci otrzymujący produkt leczniczy ELREXFIO są narażeni na ryzyko obniżonego poziomu świadomości (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów albo obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn w trakcie leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu podawania każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek oraz w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów neurologicznych do czasu ich ustąpienia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane to: CRS (57,9%), niedokrwistość (54,1%), neutropenia (45,9%), zmęczenie (44,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (43,2%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38,3%), biegunka (42,1%), zapalenie płuc (38,3%), małopłytkowość (36,6%), limfopenia (30,1%), zmniejszone łaknienie (27,3%), gorączka (29,0%), wysypka (27,9%), ból stawów (26,8%), hipokaliemia (23,5%), nudności (21,9%), suchość skóry (21,9%) oraz duszność (20,8%).

Do ciężkich działań niepożądanych zalicza się: zapalenie płuc (31,7%), posocznicę (15,8%), CRS (12,6%), niedokrwistość (5,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,5%), zakażenie dróg moczowych (3,8%), gorączkę neutropeniczną (3,3%), biegunkę (2,7%), duszność (2,7%) i gorączkę (2,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 6 podsumowano działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy ELREXFIO w zalecanej dawce [N=183, w tym 64 pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię ukierunkowaną na BCMA z zastosowaniem koniugatu przeciwciała-lek

(ADC, ang. *antibody drug conjugate*) lub terapii opartej o limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T cell therapy*) (kohorta wspomagająca B)]. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,1 (zakres: od 0,03 do 35,9) miesiąca. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ELREXFIO oceniano również w całej leczonej populacji (N=265) i nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, w stosownych przypadkach, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym ELREXFIO w zalecanej dawce w badaniu MagnetisMM-3

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (Wszystkie stopnie)	N=183	
			Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^a	Bardzo często	38,3	25,7
	Posocznica ^b	Bardzo często	18,6	13,1
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	43,2	6,0
	Zakażenie układu moczowego	Bardzo często	13,7	6,0
	Zakażenie wirusem cytomegalii ^c	Często	9,3	2,2
	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Niezbyt często	0,5*	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	45,9	44,3
	Niedokrwistość	Bardzo często	54,1	42,6
	Małopłytkowość	Bardzo często	36,6	26,2
	Limfopenia	Bardzo często	30,1	27,9
	Leukopenia	Bardzo często	18,6	13,1
	Gorączka neutropeniczna	Często	3,3	3,3
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	57,9	0,5
	Hipogammaglobulinemia	Bardzo często	16,9	2,7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	27,3	1,1
	Hipokaliemia	Bardzo często	23,5	9,3
	Hipofosfatemia	Często	6,6	0,5
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^d	Bardzo często	17,5	1,1
	Ból głowy	Bardzo często	19,7	0
	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	Często	3,3	1,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często	20,8	4,9
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	42,1	2,7
	Nudności	Bardzo często	21,9	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^e	Bardzo często	27,9	0
	Sucha skóra	Bardzo często	21,9	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Bóle stawów	Bardzo często	26,8	1,6

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (Wszystkie stopnie)	N=183	
			Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
łącznie				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	38,3	0
	Gorączka	Bardzo często	29,0	3,3
	Zmęczenie	Bardzo często	44,8	6,0
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferaz	Bardzo często	17,5	5,5

* Zgłoszono śmiertelny przypadek (stopień 5).

- Termin „zapalenie płuc” obejmuje: atypowe zapalenie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną, koronawirusowe zapalenie płuc, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie płuc, zapalenie płuc z powodu aspiracji, bakteryjne zapalenie płuc, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas*, zapalenie płuc wywołane przez syncytialnego wirusa oddechowego, wirusowe zapalenie płuc.
- Termin „posocznica” obejmuje: bakterie, bakterie wywołaną przez *Campylobacter*, bakterie związane z wyrobem, sepsę związaną z wyrobem medycznym, bakterie *Escherichia*, sepsę wywołaną przez *Escherichia*, sepsę wywołaną przez *Klebsiella*, sepsę wywołaną przez *Pseudomonas*, sepsę, wstrząs septyczny, bakterie gronkowcową, sepsę gronkowcową, sepsę paciorkowcową oraz urosepsę.
- Termin „zakażenie wirusem cytomegalii” obejmuje: zapalenie naczyń i siatek wywołane wirusem cytomegalii, zapalenie żołądka i jelit wywołane wirusem cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywację zakażenia wirusem cytomegalii, wirus cytomegalii.
- Termin „neuropatia obwodowa” obejmuje: upośledzenie czucia, zespół Guillaina-Barrégo, niedoczulicę, neuralgię, neuropatię obwodową, parestezję, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię.
- Termin „wysypka” obejmuje: złuszczone zapalenie skóry, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, oddzielanie się naskórki, rumień, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, symetryczną wyprzenurową i zgięciową osutkę wywołaną lekiem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

CRS wystąpił u 57,9% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy ELREXFIO w zalecanym schemacie dawkowania, przy czym CRS stopnia 1. wystąpił u 43,7%, stopnia 2. u 13,7%, a stopnia 3. u 0,5% pacjentów. U większości pacjentów CRS wystąpił po pierwszej stopniowo zwiększanej dawce (43,2%) lub drugiej stopniowo zwiększanej dawce (19,1%), natomiast u 7,1% pacjentów CRS wystąpił po pierwszej pełnej dawce terapeutycznej, a u 1,6% pacjentów po kolejnej dawce. Nawrót CRS wystąpił u 13,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 (zakres: od 1 do 9) dni po podaniu ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 2 (zakres: od 1 do 19) dni.

Wśród pacjentów, u których rozwinął się CRS, towarzyszącymi objawami były: gorączka (98,1%), niedociśnienie tętnicze (20,8%) oraz niedotlenienie (11,3%). 34,0% pacjentów otrzymywało tocylizumab (lub siltuksymab), a 15,1% kortykosteroidy w leczeniu CRS.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

ICANS wystąpił u 3,3% pacjentów po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO w zalecanym schemacie dawkowania, przy czym ICANS stopnia 1. wystąpił u 0,5%, stopnia 2. u 1,6%, a stopnia 3. u 1,1% pacjentów. U większości pacjentów ICANS wystąpił po podaniu pierwszej stopniowo zwiększanej dawki (2,7%), u 1 (0,5%) pacjenta ICANS wystąpił po podaniu drugiej stopniowo zwiększanej dawki, a u 1 (0,5%) pacjenta ICANS wystąpił po podaniu kolejnej dawki. Nawrót ICANS wystąpił u 1,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wynosiła 3 dni (zakres: od 1 do 4) po podaniu ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 2 dni (zakres: od 1 do 18).

Pierwsze objawy ICANS mogą wystąpić jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Najczęściej występującymi objawami ICANS były: obniżony poziom świadomości i encefalopatia

związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE, ang. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) stopnia 1. lub 2. (patrz tabela 3). Wśród pacjentów, u których rozwinął się ICANS, 66,7% otrzymywało kortykosteroidy, 33,3% tocylizumab (lub siltuksymab), 33,3% lewetyracetam, a 16,7% anakinrę w leczeniu ICANS.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych odnotowano niewiele przypadków przedawkowania. Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki elranatamabu. W badaniach klinicznych podawano dawki nieprzekraczające 76 mg raz na tydzień.

Leczenie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX32

Mechanizm działania

Elranatamab jest przeciwciałem bispecyficznym aktywującym limfocyty T, które wiąże się z receptorem CD3-epsilon na powierzchni limfocytów T oraz antygenem dojrzewania limfocytów B (BCMA, ang. *B-cell maturation antigen*) na powierzchni komórek plazmatycznych, plazmoblastów i komórek szpiczaka mnogiego. Wiązanie elranatamabu z BCMA na powierzchni komórek nowotworowych oraz z receptorem CD3 na powierzchni limfocytów T jest niezależne od natywnej swoistości receptora limfocytów T (TCR, ang. *T cell receptor*) lub zależności od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy I (cząsteczek MHC klasy I). Elranatamab aktywował limfocyty T, co skutkowało uwalnianiem cytokin prozapalnych i powodowało lizę komórek szpiczaka mnogiego.

Działanie farmakodynamiczne

Immunogenność

Podczas leczenia elranatamabem w zalecanej dawce w badaniu MagnetisMM-3 przeciwciała przeciwlekowe (ADA, ang. *anti-drug antibodies*) wykryto u 9,5% uczestników. Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania, jednak dane są nadal ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Szpiczak mnogi nawrotowy lub oporny na leczenie

Skuteczność stosowania produktu leczniczego ELREXFIO w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w prowadzonym metodą otwartej próby, nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym fazy II (MagnetisMM-3). Do badania włączono pacjentów, u których występowała oporność na co najmniej jeden inhibitor proteasomu (PI, ang. *proteasome inhibitor*), jeden lek immunomodulujący (IMiD, ang. *immunomodulatory agent*) oraz jedno przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Do badania MagnetisMM-3 włączono 123 pacjentów, którzy nie zostali wcześniej poddani terapii ukierunkowanej na BCMA (kohorta kluczowa A). W momencie włączenia do badania u pacjentów występowała mierzalna choroba, zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*). Do badania włączono pacjentów z wynikiem w skali ECOG ≤ 2 , odpowiednią czynnością szpiku kostnego na początku badania (bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, odpowiednią czynnością nerek (CrCL ≥ 30 ml/min) i wątroby [aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i aminotransferaza alaninowa (AlAT) $\leq 2,5 \times$ górna granica normy (GGN), stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN)] oraz frakcją wyrzutową lewej komory $\geq 40\%$. Pacjenci z tłącym się szpiczakiem mnogim, aktywną białaczką plazmatycznokomórkową, amyloidozą, zespołem POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalne zaburzenia komórek plazmatycznych, zmiany skórne), po przeszczepie komórek macierzystych, który miał miejsce w czasie 12 tygodni przed włączeniem do badania, aktywnymi zakażeniami oraz klinicznie istotnymi neuropatiami i chorobami sercowo-naczyniowymi zostali wykluczeni z badania.

Pacjentom podano podskórną dawkę produktu ELREXFIO w stopniowo zwiększanych dawkach wynoszących 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu leczenia, a następnie pierwszą pełną dawkę terapeutyczną produktu ELREXFIO (76 mg) w 8. dniu leczenia. Następnie pacjenci otrzymywali dawkę 76 mg raz w tygodniu. Po 24 tygodniach u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź częściową lub lepszy wynik zgodnie z kryteriami IMWG i u których odpowiedzi te utrzymywały się przez co najmniej 2 miesiące, odstęp między dawkami zmieniono z cotygodniowego na co 2 tygodnie i z co 2 tygodnie na co 4 tygodnie po co najmniej 24 tygodniach podawania dawki 76 mg co 2 tygodnie (patrz punkt 4.2).

Wśród 123 pacjentów leczonych w kluczowej kohorcie A mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: od 36 do 89) lat, przy czym 19,5% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Kobiety stanowiły 44,7% pacjentów, 58,5% pacjentów było rasy białej, Azjaci stanowili 13,0% pacjentów, Latynosi stanowili 8,9% pacjentów, a 7,3% pacjentów było rasy czarnej. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby (według R-ISS) w momencie rozpoczęcia badania, 22,8% pacjentów było w stadium I, 55,3% w stadium II, a 15,4% w stadium III. Mediana czasu od wstępnego rozpoznania szpiczaka mnogiego do momentu włączenia do badania wynosiła 72,9 (zakres: od 16 do 228) miesiąca. Mediana linii terapii, którym zostali poddani pacjenci przed rozpoczęciem badania, wynosiła 5 (zakres: 2 do 22), przy czym 96,0% pacjentów zostało poddanych ≥ 3 wcześniejszym liniom terapii. U 96,7% pacjentów występowała oporność na trzy różne klasy leków, a u 95,9% pacjentów występowała oporność na ostatnią linię terapii. 68,3% pacjentów zostało wcześniej poddanych autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych, a 5,7% pacjentów allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych. Cytogenetyczne cechy o podwyższonym ryzyku [t(4;14), t(14;16) lub del(17p)] występowały u 25,2% pacjentów. Według zaślepionej oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależny zespół ekspertów (BICR, ang. *blinded independent central review*), na początku badania u 31,7% pacjentów występowała pozaszpikowa postać choroby [obecność jakiegokolwiek plazmocytomy (pozaszpikowej i (lub) okołoszpikowej) z komponentem tkanki miękkiej].

Wyniki oceny skuteczności zostały oparte na odsetku odpowiedzi i czasie trwania odpowiedzi (DOR, ang. *duration of response*), ocenianych przez niezależny zespół ekspertów BICR na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG). Wyniki oceny skuteczności uzyskane w kluczowej kohorcie A przedstawiono w tabeli 7. Mediana (zakres) okresu obserwacji od podania dawki początkowej u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, wynosiła 27,9 (3,6; 36,8) miesiąca.

Tabela 7. Wyniki oceny skuteczności uzyskane w kluczowej kohorcie A w badaniu MagnetisMM-3

	Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej terapii ukierunkowanej na BCMA (kluczowa kohorta A)
	Wszyscy pacjenci poddawani terapii (N=123)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95% CI)	75 (61,0%) (51,8; 69,6)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. <i>stringent complete response</i>)	20 (16,3%)
Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>)	26 (21,1%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. <i>very good partial response</i>)	23 (18,7%)
Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>)	6 (4,9%)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (sCR+CR), n (%) (95% CI)	46 (37,4%) (28,8; 46,6)
Czas do pierwszej odpowiedzi (miesiące) Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź Mediana Zakres	75 1,22 (0,9; 7,4)
Czas trwania odpowiedzi (DOR) (miesiące) Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź Mediana (95% CI) Odsetek po 12 miesiącach (95% CI) Odsetek po 24 miesiącach (95% CI)	75 NE (NE, NE) 73,4 (61,4; 82,1) 66,9 (54,4; 76,7)
Odsetek ujemnego wyniku MRD^a, u pacjentów, u których uzyskano CR lub sCR i ocenianych pod kątem MRD (31 z 46 pacjentów, u których uzyskano CR/sCR zostało ocenianych pod kątem MRD) n (%) 95% CI (%)	28 (90,3%) (74,2; 98,0)

Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE = nie do oszacowania (ang. *not estimable*); MRD = minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

a. przy progu 10^{-5} , test diagnostyczny clonoSEQ, oparty na metodzie sekwencjonowania nowej generacji (Adaptive Biotechnologies)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ELREXFIO we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne przedstawiono w postaci średniej geometrycznej [współczynnik zmienności (CV)%] dla niezwiązanej frakcji elranatamabu, o ile nie określono inaczej. Wartości C_{max}

i AUC_{tau} elranatamabu po podaniu pierwszej dawki podskórnej zwiększały się w sposób proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek podawanych podskórnie (od około 6 do 76 mg). Mediana współczynnika kumulacji po 24 tygodniach cotygodniowego dawkowania w porównaniu z pierwszą podskórną dawką elranatamabu wynoszącą 76 mg była dla wartości C_{max} and AUC_{tau} odpowiednio 6,6-krotnie i 11,2-krotnie większa. Przewidywane wartości C_{avg} , C_{max} i C_{trough} i obserwowane wartości C_{trough} elranatamabu przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Parametry farmakokinetyczne elranatamabu po zastosowaniu zalecanej dawki

Punkt czasowy	Parametry			
	Przewidywane			Obserwowane
	C_{avg} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{trough}^d ($\mu\text{g/ml}$)
Zakończenie podawania cotygodniowej dawki (tydzień 24.) ^a	32,0 (46%)	33,0 (46%)	30,5 (48%)	32,2 (71%)
Stan stacjonarny (dawkowanie co dwa tygodnie) ^{a,b}	17,7 (53%)	19,5 (51%)	15,1 (60%)	16,5 (59%)
Stan stacjonarny (dawkowanie co 4 tygodnie) ^{a,c}	8,8 (58%)	11,5 (54%)	5,9 (78%)	6,7 (76%)

- a. Przewidywane parametry farmakokinetyczne przedstawiono u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.
b. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym na elranatamab podawany co dwa tygodnie jest osiągnięta w przybliżeniu w 48. tygodniu.
c. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym na elranatamab podawany raz na 4 tygodnie jest osiągnięta w przybliżeniu w 72. tygodniu.
d. Obserwowane wartości C_{trough} elranatamabu przedstawiono jako średnią geometryczną (CV%). Stężenia przed podaniem dawki w dniu 1. cyklu 7. (n = 40), dniu 1. cyklu 13. (n = 23) i dniu 1. cyklu 25. (n = 10) reprezentują wartości C_{trough} w stanie stacjonarnym odpowiednio przy dawkowaniu cotygodniowym, co 2 tygodnie i co 4 tygodnie.

Wchłanianie

Przewidywana średnia biodostępność elranatamabu po podaniu podskórnym wynosiła 56,2%. Mediana T_{max} po podaniu podskórnym elranatamabu w przypadku wszystkich wielkości dawek wynosiła od 3 do 7 dni.

Dystrybucja

W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny przewidywana średnia objętość dystrybucji niezwiązanej frakcji elranatamabu wyniosła 4,78 l, 69% (CV) w przypadku kompartmentu centralnego i 2,83 l w przypadku kompartmentu obwodowego.

Eliminacja

Przewidywana średnia geometryczna okresu półtrwania elranatamabu wynosi 22, 64% (CV) dni w 24. tygodniu po podawaniu dawek 76 mg tygodniowo. W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny, przewidywany średni klirens elranatamabu wynosił 0,324 l/dobę, 100% (CV).

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elranatamabu w zależności od wieku (od 36 do 89 lat), płci (167 mężczyzn, 154 kobiet), rasy (193 pacjentów rasy białej, 49 Azjatów, 29 pacjentów rasy czarnej) i masy ciała (od 37 do 160 kg).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań elranatamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek [$60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę

elranatamabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań elranatamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN i AspAT $>$ GGN) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę elranatamabu. Brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej od $> 1,5$ do $3,0 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3,0 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego lub genotoksycznego elranatamabu.

Toksyczność reprodukcyjna i płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu elranatamabu na płodność lub reprodukcję i rozwój płodu.

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u dojrzałych płciowo małp cynomolgus nie stwierdzono zauważalnego wpływu na narządy rozrodcze samców i samic po podaniu podskórnym dawek do 6 mg/kg mc./tydzień (około 6,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi na podstawie ekspozycji AUC).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po otwarciu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po otwarciu fiolki, włączając przechowywanie w przygotowanych strzykawkach, przez 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

1,1 ml roztworu zawierającego 44 mg elranatamabu, w fiolce (ze szkła typu 1) z korkiem (z gumy butylowej) i aluminiowym uszczelnieniem z wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

1,9 ml roztworu zawierającego 76 mg elranatamabu, w fiolce (ze szkła typu 1) z korkiem (z gumy butylowej) i aluminiowym uszczelnieniem z wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest dostarczany w postaci roztworu gotowego do użycia, który nie wymaga rozcieńczania przed podaniem. Nie wstrząsać.

Produkt leczniczy ELREXFIO jest przejrzystym do lekko opalizującego i bezbarwnym do bladobrazowego roztworem. Roztworu nie należy podawać, jeśli jest odbarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego ELREXFIO należy stosować technikę aseptyczną.

Instrukcje dotyczące przygotowywania

Fiolki z produktem leczniczym ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy ELREXFIO należy przygotować zgodnie z poniższymi instrukcjami (patrz tabela 9) w zależności od wymaganej dawki. W przypadku każdej z dawek stopniowo zwiększanych zaleca się, aby użyć fiołki jednodawkowej 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml).

Tabela 9. Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego ELREXFIO

Wymagana dawka	Objętość dawki
12 mg (pierwsza dawka stopniowo zwiększana)	0,3 ml
32 mg (druga dawka stopniowo zwiększana)	0,8 ml
76 mg (pełna dawka terapeutyczna)	1,9 ml

Usuwanie

Fiolkę i pozostałą w niej zawartość należy wyrzucić po jednorazowym użyciu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 grudnia 2023
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy ELREXFIO jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy mogą stosować elranatamab, będą mieli dostęp do Karty ostrzeżeń dla pacjenta, w której będą zawarte informacje i objaśnienia dotyczące ryzyka CRS i toksyczności neurologicznej, w tym ICANS. Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawiera również ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta, że pacjent otrzymuje elranatamab.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- Opis najważniejszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS
- Przypomnienie, że pacjenci powinni pozostawać w pobliżu placówki opieki zdrowotnej i być obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin po podaniu pierwszych 2 stopniowo zwiększanych dawek
- Opis sytuacji, w których należy pilnie zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego lub szukać pomocy w nagłych wypadkach w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS lub ICANS.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu wskazanego do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki badania C1071005 randomizowanego badania klinicznego fazy III oceniającego stosowanie elranatamabu w monoterapii i elranatamabu w skojarzeniu z daratumumabem w porównaniu do daratumumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u uczestników z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii obejmującą lenalidomid i PI.	Czerwiec 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (44 mg/1,1 ml)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
elranatamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 1,1 ml zawiera 44 mg elranatamabu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu edetynian, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka (44 mg/1,1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1770/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (44 mg/1,1 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ELREXFIO 40 mg/ml do wstrzykiwań
elranatamab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

44 mg/1,1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (76 mg/1,9 ml)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
elranatamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 1,9 ml zawiera 76 mg elranatamabu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu edetynian, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka (76 mg/1,9 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1770/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (76 mg/1,9 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ELREXFIO 40 mg/ml do wstrzykiwań
elranatamab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

76 mg/1,9 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań elranatamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ELREXFIO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ELREXFIO
3. Jak stosować lek ELREXFIO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ELREXFIO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ELREXFIO i w jakim celu się go stosuje

ELREXFIO jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną „elranatamab”. Jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z rodzajem nowotworu szpiku kostnego zwanym szpiczakiem mnogim.

Lek ten stosuje się u pacjentów poddanych wcześniej co najmniej trzem innym rodzajom terapii, u których nowotwór powrócił (wznowił się) i przestał reagować na poprzednie leczenie (wykazuje oporność), i u których doszło do pogorszenia od czasu ostatniego leczenia.

Jak działa lek ELREXFIO

Lek ELREXFIO jest przeciwciałem, rodzajem białka, które zostało opracowane do rozpoznawania i przyłączania się do określonych miejsc docelowych w organizmie. Miejscem docelowym leku ELREXFIO jest antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego oraz kompleks różnicowania komórkowego 3 (CD3), który znajduje się na powierzchni limfocytów T – określonego rodzaju krwinek białych w układzie odpornościowym. Lek ten działa poprzez przyłączanie się do tych komórek i umożliwia łączenie komórek nowotworowych z limfocytami T. Pomaga to układowi odpornościowemu zniszczyć komórki nowotworowe szpiczaka mnogiego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ELREXFIO?

Leku ELREXFIO nie wolno podawać,

jeśli pacjent ma uczulenie na elranatamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent nie jest pewien, czy jest uczulony, przed podaniem leku ELREXFIO powinien porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku ELREXFIO pacjent powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarkę

o wszystkich występujących u niego chorobach, w tym o przebytych ostatnio zakażeniach.

Należy zwracać uwagę na ciężkie działania niepożądane.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- Objawy stanu o nazwie „zespół uwalniania cytokin” (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Zespół uwalniania cytokin to ciężka reakcja immunologiczna z objawami, takimi jak: gorączka, trudności w oddychaniu, dreszcze, ból głowy, niskie ciśnienie krwi, przyspieszone bicie serca, zawroty głowy i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
- Objawy ze strony układu nerwowego, które obejmują: uczucie splątania, osłabienie czujności albo trudności w mówieniu lub pisaniu. Niektóre z nich mogą być objawami ciężkiej reakcji immunologicznej o nazwie „zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego” (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).
- Objawy zakażenia, takie jak gorączka, dreszcze, zmęczenie lub trudności w oddychaniu.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z powyższych objawów.

ELREXFIO i szczepionki

Przed podaniem leku ELREXFIO należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent był niedawno szczepiony lub ma zostać zaszczepiony.

Nie należy przyjmować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w okresie czterech tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku ELREXFIO i w trakcie leczenia lekiem ELREXFIO, jak również przez co najmniej cztery tygodnie po zakończeniu leczenia lekiem ELREXFIO.

Badania diagnostyczne i kontrolne

Przed podaniem leku ELREXFIO lekarz sprawdzi morfologię krwi pod kątem objawów zakażenia. Jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, będzie ono leczone przed rozpoczęciem stosowania leku ELREXFIO. Lekarz również sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

W trakcie terapii lekiem ELREXFIO lekarz będzie obserwował pacjenta pod kątem działań niepożądanych. Lekarz będzie obserwował pacjenta pod kątem objawów CRS oraz ICANS przez 48 godzin po każdej z dwóch pierwszych dawek leku ELREXFIO. Lekarz będzie również regularnie zalecał wykonywanie morfologii krwi, ponieważ liczba krwinek i innych składników krwi może ulec zmniejszeniu.

Dzieci i młodzież

Lek ELREXFIO nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wiadomo, jak ten lek na nie wpłynie.

ELREXFIO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować (takich jak cyklosporyna, fenytoina, sirolimus i warfaryna). Dotyczy to również leków bez recepty, jak i produktów ziołowych.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek ELREXFIO wpływa na nienarodzone dziecko ani czy przenika do mleka ludzkiego.

Ciąża - informacje dla kobiet

Nie zaleca się stosowania leku ELREXFIO w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed zastosowaniem leku ELREXFIO.

Jeśli pacjentka jest w okresie rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wykonać test ciążowy.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Antykoncepcja

Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku ELREXFIO.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku ELREXFIO.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku ELREXFIO niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy lub stan splątania. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn przez co najmniej 48 godzin po podaniu każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek oraz do czasu ustąpienia objawów lub zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego.

ELREXFIO zawiera sód

Lek ELREXFIO zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ELREXFIO

Ile leku zostanie podane

Lek ELREXFIO będzie podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego, doświadczonego w leczeniu nowotworów. Zalecana dawka leku ELREXFIO wynosi 76 mg, ale pierwsze dwie dawki będą mniejsze.

Lek ELREXFIO podaje się według następującego schematu:

- W 1. dniu tygodnia 1. pacjent otrzyma pierwszą dawkę stopniowo zwiększaną, wynoszącą 12 mg.
- Następnie w 4. dniu tygodnia 1. pacjent otrzyma drugą dawkę stopniowo zwiększaną, wynoszącą 32 mg.
- Od 2. do 24. tygodnia (dzień 1) pacjent będzie otrzymywał pełną dawkę terapeutyczną, wynoszącą 76 mg raz na tydzień tak długo, jak długo będzie odnosił korzyści ze stosowania leku ELREXFIO.
- Od 25. do 48. tygodnia (dzień 1) lekarz może zmienić dawkę z raz na tydzień na raz na dwa tygodnie tak długo, jak długo nowotwór będzie reagował na terapię lekiem ELREXFIO.
- Od 49. tygodnia (dzień 1) lekarz może zmienić dawkę z raz na dwa tygodnie na raz na cztery tygodnie tak długo, jak długo nowotwór będzie nadal reagował na terapię lekiem ELREXFIO.

Pacjent powinien pozostać w pobliżu placówki opieki zdrowotnej przez 48 godzin po podaniu każdej z dwóch pierwszych dawek stopniowo zwiększanych, na wypadek wystąpienia działań niepożądanych. Lekarz będzie obserwował pacjenta pod kątem działań niepożądanych przez 48 godzin po podaniu każdej z dwóch pierwszych dawek.

Jak lek będzie podawany

Lek ELREXFIO zawsze będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę jako wstrzyknięcie pod skórę (podskórnie) w okolicę brzucha lub w udo.

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić reakcja obejmująca zaczerwienienie skóry, ból, obrzęk, zasinienie, wysypkę, świąd lub krwawienie. Działania te mają zwykle nasilenie łagodne i ustępują samoistnie, bez konieczności dodatkowego leczenia.

Inne leki podawane podczas stosowania leku ELREXFIO

Na jedną godzinę przed podaniem każdej z trzech pierwszych dawek leku ELREXFIO pacjent otrzyma leki, które pomagają w zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych, na przykład zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4). Do leków tych można zaliczyć:

- leki zmniejszające ryzyko gorączki (na przykład paracetamol)
- leki zmniejszające ryzyko stanu zapalnego (kortykosteroidy)
- leki zmniejszające ryzyko reakcji alergicznej (leki przeciwhistaminowe, na przykład difenhidramina).

Leki te mogą być również podawane pacjentowi przed kolejnymi dawkami leku ELREXFIO, w zależności od występujących u niego objawów po przyjęciu leku ELREXFIO.

Pacjent może również otrzymać dodatkowe leki w zależności od występujących u niego objawów lub wywiadu medycznego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ELREXFIO

Ten lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. W mało prawdopodobnym przypadku podania zbyt dużej dawki (przedawkowania) lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane.

Pominięcie wizyty w celu otrzymania leku ELREXFIO

Bardzo istotne jest, aby przychodzić na wszystkie wizyty w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Jeśli pacjent zapomni o umówionej wizycie, należy umówić się na kolejną wizytę najszybciej, jak to możliwe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych poważnych działań niepożądanych, które mogą mieć ciężkie nasilenie i prowadzić do zgonu, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- Zespół uwalniania cytokin, ciężka reakcja immunologiczna z objawami, takimi jak: gorączka, trudności w oddychaniu, dreszcze, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie, przyspieszone bicie serca, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi;
- Mała liczba neutrofili (pewnego rodzaju krwinek białych, które zwalczają zakażenia; neutropenia);
- Mała liczba przeciwciał o nazwie „immunoglobuliny” we krwi (hipogammaglobulinemia), co może zwiększać prawdopodobieństwo występowania zakażeń;
- Zakażenie z objawami, takimi jak: gorączka, dreszcze, zmęczenie lub duszność.

Często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 100 osób):

- Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, ciężka reakcja immunologiczna, która może mieć wpływ na układ nerwowy. Niektóre z objawów to:
 - Stan splątania
 - Zmniejszona czujność

- Trudności w mówieniu lub pisanii

Niezbyt często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 1000 osób):

- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, ciężkie i potencjalnie śmiertelne zakażenie mózgu. Niektóre z objawów to:
 - niewyraźne widzenie, utrata widzenia lub podwójne widzenie
 - trudności w mówieniu
 - osłabienie ręki lub nogi
 - zmiana sposobu chodzenia lub zaburzenia równowagi
 - utrzymujące się drętwienie
 - osłabienie czucia lub utrata czucia
 - utrata pamięci lub splątanie

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wyżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane są wymienione poniżej. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- Zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Zakażenie nosa lub gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub w jego pobliżu, w tym zaczerwienienie skóry, świąd, obrzęk, ból, zasinienie, wysypka lub krwawienie
- Biegunka
- Zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- Zmniejszona liczba płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi; małopłytkowość)
- Zmniejszona liczba limfocytów, pewnego rodzaju krwinek białych (limfopenia)
- Gorączka
- Zmniejszony apetyt
- Wysypka skórna
- Suchość skóry
- Ból stawów
- Zmniejszone stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- Nudności (mdłości)
- Ból głowy
- Trudności w oddychaniu (duszność)
- Zatrucie krwi (posocznica)
- Zmniejszona liczba krwinek białych (leukopenia)
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz) we krwi
- Uszkodzenie nerwów w nogach i (lub) rękach, które może powodować mrowienie, drętwienie, ból lub utratę czucia (neuropatia obwodowa)
- Zakażenie części ciała zbierających i wydalających mocz (zakażenie dróg moczowych)

Często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 100 osób):

- Zmniejszone stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia)
- Zmniejszona liczba neutrofili we krwi, z towarzyszącą gorączką (gorączka neutropeniczna)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ELREXFIO

Lek ELREXFIO będzie przechowywany w szpitalu lub ośrodku medycznym przez lekarza.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po otwarciu fiolki, włączając przechowywanie w przygotowanych strzykawkach, przez 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się odbarwienie lub inne widoczne oznaki zepsucia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ELREXFIO

- Substancją czynną leku jest elranatamab. Lek ELREXFIO jest dostępny w dwóch różnych wielkościach opakowań:
 - Jedna fiolka 1,1 ml zawiera 44 mg elranatamabu (40 mg/ml).
 - Jedna fiolka 1,9 ml zawiera 76 mg elranatamabu (40 mg/ml).

Pozostałe składniki to: disodu edetynian, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań (patrz „ELREXFIO zawiera sól” w punkcie 2).

Jak wygląda lek ELREXFIO i co zawiera opakowanie

Lek ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) ma postać bezbarwnego do białobrazowego płynu.

Lek ELREXFIO jest dostarczany w dwóch różnych mocach. Każde pudełko tekturowe zawiera 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest dostarczany w postaci roztworu gotowego do użycia, który nie wymaga rozcieńczania przed podaniem. Nie wstrząsać.

Produkt leczniczy ELREXFIO jest przejrzystym do lekko opalizującego i bezbarwnym do bladobrazowego roztworem. Roztworu nie należy podawać, jeśli jest odbarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Podczas przygotowania i podawania produktu leczniczego ELREXFIO należy stosować technikę aseptyczną.

Instrukcje dotyczące przygotowania

Fiolki z produktem leczniczym ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy ELREXFIO należy przygotować zgodnie z poniższymi instrukcjami (patrz tabela 1) w zależności od wymaganej dawki. W przypadku każdej z dawek stopniowo zwiększanych zaleca się, aby użyć fiolki jednodawkowej 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml).

Tabela 1. Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego ELREXFIO

Wymagana dawka	Objętość dawki
12 mg (pierwsza dawka stopniowo zwiększana)	0,3 ml
32 mg (druga dawka stopniowo zwiększana)	0,8 ml
76 mg (pełna dawka terapeutyczna)	1,9 ml

Po otwarciu fiolkę i strzykawkę dozującą należy natychmiast użyć. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Po otwarciu, włączając przechowywanie w strzykawkach przygotowanych w aseptycznym środowisku, lek ELREXFIO jest stabilny przez 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze do 30°C.

Instrukcje dotyczące podawania

Produkt leczniczy ELREXFIO jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Wymaganą dawkę produktu leczniczego ELREXFIO należy wstrzyknąć do tkanki podskórnej brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Produkt leczniczy ELREXFIO może być również wstrzykiwany do tkanki podskórnej uda.

Produktu leczniczego ELREXFIO nie należy wstrzykiwać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, tkliwa, stwardniała ani w miejsca, gdzie są blizny.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Usuwanie

Fiolkę i pozostałą w niej zawartość należy wyrzucić po jednorazowym użyciu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.