

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis contém 44 mg de elranatamab em 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis contém 76 mg de elranatamab em 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab é um anticorpo IgG2 kappa biespecífico derivado de dois anticorpos monoclonais (mAbs). Elranatamab é produzido utilizando duas linhas celulares recombinantes de ovário de hamster chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a levemente acastanhada clara, com pH de 5,8 e osmolaridade de cerca de 301 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ELREXFIO é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

ELREXFIO deve ser administrado através de injeção subcutânea por um profissional de saúde com pessoal médico com formação adequada e com equipamento médico apropriado para gerir reações graves, incluindo a síndrome de libertação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada a células imunitárias efetoras (ICANS) (ver secção 4.4).

Antes de iniciar o tratamento, deve ser realizado um hemograma completo. Deve ser descartada qualquer possibilidade de infeções ativas e/ou gravidez em mulheres com potencial para engravidar (ver secções 4.4 e 4.6).

Posologia

Esquema posológico recomendado

As doses recomendadas são doses de escalonamento de 12 mg no dia 1 e de 32 mg no dia 4, seguidas de uma dose de tratamento completa de 76 mg por semana, da semana 2 até à semana 24 (ver Tabela 1).

Para os doentes que tenham recebido pelo menos 24 semanas de tratamento e que alcançaram uma resposta, o intervalo posológico deve ser alterado para um regime quinzenal.

ELREXFIO deve ser administrado de acordo com o esquema posológico de escalonamento descrito na Tabela 1 para reduzir a incidência e a gravidade de CRS e de ICANS. Devido ao risco de CRS e de ICANS, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas durante 48 horas após a administração de cada uma das 2 doses de escalonamento e devem ser instruídos a permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde (ver secção 4.4).

Tabela 1. Esquema posológico de ELREXFIO

Esquema posológico	Semana/dia	Dose	
Dosagem de escalonamento ^{a,b}	Semana 1: dia 1	Dose de escalonamento 1	12 mg
	Semana 1: dia 4	Dose de escalonamento 2	32 mg
Dosagem semanal ^{a,c,d}	Semana 2-24: dia 1	Dose de tratamento completa	76 mg uma vez por semana
Dosagem quinzenal ^{d,e}	Semana 25 em diante: dia 1	Dose de tratamento completa	76 mg uma vez a cada duas semanas

- Devem ser administrados medicamentos pré-tratamento antes das primeiras três doses de ELREXFIO.
- Deve ser mantido um intervalo mínimo de 2 dias entre a dose de escalonamento 1 (12 mg) e a dose de escalonamento 2 (32 mg).
- Deve ser mantido um intervalo mínimo de 3 dias entre a dose de escalonamento 2 (32 mg) e a primeira dose de tratamento completa (76 mg).
- Deve ser mantido um intervalo mínimo de 6 dias entre as doses.
- Para doentes que alcançaram uma resposta.

Nota: consultar a Tabela 5 quanto a recomendações para o reinício de ELREXFIO após adiamentos da toma.

Medicamentos pré-tratamento recomendados

Devem ser administrados os seguintes medicamentos pré-tratamento cerca de 1 hora antes das primeiras três doses de ELREXFIO, que inclui a dose de escalonamento 1, a dose de escalonamento 2 e a primeira dose de tratamento completa, tal como descrito na Tabela 1, para reduzir o risco de CRS (ver secção 4.4):

- 500 mg de paracetamol por via oral (ou equivalente)
- 20 mg de dexametasona por via oral ou intravenosa (ou equivalente)
- 25 mg de difenidramina por via oral (ou equivalente)

Devem ser considerados antimicrobianos e antivirais profiláticos, de acordo com as orientações institucionais locais (ver secção 4.4).

Modificações da dose com base na toxicidade

Não se recomendam reduções da dose de ELREXFIO. Poderá ser necessário adiar doses para controlar toxicidades (ver secção 4.4).

Consultar as Tabelas 2 e 3 quanto a ações recomendadas para reações adversas de CRS e ICANS, respetivamente.

Consultar a Tabela 4 quanto a ações recomendadas para outras reações adversas.

Síndrome de libertação de citocinas (CRS)

A CRS deve ser identificada com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Os doentes devem ser avaliados e tratados para outras causas de febre, hipoxia e hipotensão. Deve ser administrada terapêutica de suporte para a CRS (incluindo, mas não se limitando a, agentes antipiréticos, suporte com fluidos intravenosos, vasopressores, IL-6 ou inibidores dos recetores da IL-6, oxigénio suplementar, etc.), conforme apropriado. Devem ser consideradas análises laboratoriais para monitorização quanto a coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, bem como quanto às funções pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 2. Recomendações para o controlo de CRS

Grau^a	Sintomas	Ações
Grau 1	Temperatura ≥ 38 °C ^b	<ul style="list-style-type: none">• Suspende o tratamento até à resolução da CRS.^c• Providenciar terapêutica de suporte.
Grau 2	Temperatura ≥ 38 °C com: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensão que responde a fluidos e não necessita de vasopressores, e/ou• Necessidade de oxigénio por cânula nasal de baixo fluxo^d ou oxigénio <i>blow-by</i>	<ul style="list-style-type: none">• Suspende o tratamento até à resolução da CRS.^c• Providenciar terapêutica de suporte.• Monitorizar os doentes diariamente durante 48 horas após a dose seguinte de ELREXFIO. Instruir os doentes para permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde.
Grau 3 (primeira ocorrência)	Temperatura ≥ 38 °C com: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, e/ou• Necessidade de oxigénio por cânula nasal de alto fluxo^d, máscara facial, máscara sem reinalação ou máscara de Venturi	<ul style="list-style-type: none">• Suspende o tratamento até à resolução da CRS.^c• Providenciar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.• Administrar medicamentos pré-tratamento antes da dose seguinte de ELREXFIO.• Monitorizar os doentes diariamente durante 48 horas após a dose seguinte de ELREXFIO. Instruir os doentes para permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde.
Grau 3 (recorrente)	Temperatura ≥ 38 °C com: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, e/ou• Necessidade de oxigénio por cânula nasal de alto fluxo^d, máscara facial, máscara sem reinalação ou máscara de Venturi	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar permanentemente a terapêutica.• Providenciar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.
Grau 4	Temperatura ≥ 38 °C com: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo a vasopressina), e/ou• Necessidade de oxigénio com pressão positiva (p. ex., ventilação contínua de pressão positiva [CPAP], ventilação de pressão positiva binível [BiPAP], intubação e ventilação mecânica)	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar permanentemente a terapêutica.• Providenciar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.

a. Com base nos critérios de classificação da CRS da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) de 2019.

b. Atribuída à CRS. A febre poderá nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipoxia, pois pode estar mascarada por intervenções, tais como terapêutica com antipiréticos ou anticitocinas.

c. Consultar a Tabela 5 quanto a recomendações para o reinício de ELREXFIO após adiamentos da toma.

d. Uma cânula nasal de baixo fluxo corresponde a ≤ 6 l/min, e uma cânula nasal de alto fluxo corresponde a > 6 l/min.

Toxicidades neurológicas, incluindo ICANS

Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Os doentes devem ser imediatamente avaliados e tratados com base na gravidade. Deve ser fornecida terapêutica de suporte, que pode incluir cuidados intensivos, para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais. Os doentes com ICANS de Grau 2 ou superior com a dose anterior de ELREXFIO devem ser instruídos a permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde e devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas diariamente durante 48 horas após a dose seguinte.

Tabela 3. Recomendações para o controlo de ICANS

Grau^a	Sintomas^b	Ações
Grau 1	Pontuação ICE de 7-9 ^c ou nível de consciência diminuído ^d : desperta espontaneamente.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento até à resolução da ICANS.^e• Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta de um neurologista para avaliação e cuidados adicionais.• Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a prevenção de convulsões.
Grau 2	Pontuação ICE de 3-6 ^c ou nível de consciência diminuído ^d : desperta com a voz.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento até à resolução da ICANS.^e• Administrar 10 mg de dexametasona^f por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar com a dexametasona até a resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir a dose.• Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta de um neurologista ou de outros especialistas para avaliação e cuidados adicionais.• Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a prevenção de convulsões.• Monitorizar os doentes diariamente durante 48 horas após a dose seguinte de ELREXFIO. Instruir os doentes a permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde.
Grau 3 (primeira ocorrência)	Pontuação ICE de 0-2 ^c ou nível de consciência diminuído ^d : desperta apenas com estímulo tátil, ou convulsões ^d , que podem ser: <ul style="list-style-type: none">• qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolve rapidamente, ou• crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvem com intervenção, ou pressão intracraniana aumentada: edema local/focal em exame de neuroimagem ^d	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento até à resolução da ICANS.^e• Administrar 10 mg de dexametasona^f por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar com a dexametasona até a resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir a dose.• Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta de um neurologista ou de outros especialistas para avaliação e cuidados adicionais.• Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a prevenção de convulsões.• Providenciar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.• Monitorizar os doentes diariamente durante 48 horas após a dose seguinte de

Grau ^a	Sintomas ^b	Ações
		ELREXFIO. Instruir os doentes a permanecerem na proximidade de uma instituição de saúde.
Grau 3 (recorrente)	<p>Pontuação ICE de 0-2^c</p> <p>ou nível de consciência diminuído^d: desperta apenas com estímulo tátil,</p> <p>ou convulsões^d, que podem ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolve rapidamente, ou • crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvem com intervenção, <p>Ou pressão intracraniana aumentada: edema local/focal em exame de neuroimagem^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente o tratamento. • Administrar 10 mg de dexametasona^f por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar com a dexametasona até a resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir a dose. • Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta de um neurologista ou de outros especialistas para avaliação e cuidados adicionais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a prevenção de convulsões. • Providenciar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.
Grau 4	<p>Pontuação ICE de 0^c</p> <p>ou nível de consciência diminuído^d que pode ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • não é possível despertar o doente ou necessita de estímulos tácteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • estupor ou coma, <p>ou convulsões^d, que podem ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos), ou • crises convulsivas clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao estado basal entre as mesmas, <p>ou achados motores^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda, tal como hemiparesia ou paraparesia, <p>ou pressão intracraniana aumentada/edema cerebral^d, com sinais/sintomas, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso em exame de neuroimagem, ou • postura de descerebração ou descorticação, ou • paralisia do VI nervo craniano, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente o tratamento. • Administrar 10 mg de dexametasona^f por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar com a dexametasona até a resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir a dose. • Alternativamente, considerar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por dia por via intravenosa durante 3 dias. • Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta de um neurologista ou de outros especialistas para avaliação e cuidados adicionais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes, não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a prevenção de convulsões. • Providenciar terapêutica de suporte, a qual pode incluir cuidados intensivos.

Abreviaturas: *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (ICE).

a. Com base nos critérios de classificação de ICANS da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) de 2019.

b. O controlo é determinado pelo acontecimento mais grave de todos, não atribuível a qualquer outra causa.

- c. Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação da ICE, avaliar:
Orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomeação (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para um relógio, caneta, botão = 3 pontos); Seguir instruções (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e ponha a língua de fora” = 1 ponto); Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contagem decrescente a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente nem realizar a avaliação ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.
- d. Não atribuível a qualquer outra causa.
- e. Consultar a Tabela 5 quanto a recomendações para o reinício de ELREXFIO após adiamentos de dose.
- f. Todas as referências a administração de dexametasona são dexametasona ou medicamentos equivalentes.

Tabela 4. Ações recomendadas para outras reações adversas

Reações adversas	Gravidade	Ações
Reações adversas hematológicas (ver secção 4.8)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até a contagem absoluta de neutrófilos ser igual ou superior a $0,5 \times 10^9/l$.^b
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até a contagem absoluta de neutrófilos ser igual ou superior a $1 \times 10^9/l$ e a febre desapareça.^b
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até a hemoglobina ser igual ou superior a 8 g/dl.^b
	Contagem de plaquetas inferior a 25 000/ μ l Contagem de plaquetas entre 25 000/ μ l e 50 000/ μ l com hemorragia ativa	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até a contagem de plaquetas ser igual ou superior a 25 000/μl e não existir evidência de hemorragia ativa.^b
Outras* reações adversas não hematológicas ^a (ver secção 4.8)	Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até à recuperação para Grau 1 ou inferior ou para a situação basal.^b Descontinuar permanentemente se não ocorrer recuperação.

a. Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE), versão 5.0.

b. Consultar a Tabela 5 quanto a recomendações para o reinício de ELREXFIO após adiamentos de dose (ver secção 4.2).

* Excetuando CRS e ICANS.

Reinício de ELREXFIO após adiamento de dose

Se uma dose for adiada, a terapêutica deve ser reiniciada com base nas recomendações enumeradas na Tabela 5 e a terapêutica deve ser reiniciada de acordo com o esquema posológico (ver Tabela 1).

Devem ser administrados medicamentos pré-tratamento, tal como indicado na Tabela 5.

Tabela 5. Recomendações para reiniciar a terapêutica com ELREXFIO após adiamento de dose

Última dose administrada	Duração do atraso em relação à última dose administrada	Ação
Dose de escalonamento 1 (12 mg)	2 semanas ou menos (≤ 14 dias)	Reiniciar com a dose de escalonamento 2 (32 mg). ^a Se for tolerado, aumentar para 76 mg 4 dias mais tarde.
	Superior a 2 semanas (> 14 dias)	Reiniciar o esquema posológico de escalonamento com a dose de escalonamento 1 (12 mg). ^a
Dose de escalonamento 2 (32 mg)	2 semanas ou menos (≤ 14 dias)	Reiniciar com 76 mg. ^a
	Superior a 2 semanas até igual ou inferior a 4 semanas (15 dias a ≤ 28 dias)	Reiniciar com a dose de escalonamento 2 (32 mg). ^a Se for tolerado, aumentar para 76 mg 1 semana mais tarde.
	Superior a 4 semanas (> 28 dias)	Reiniciar o esquema posológico de escalonamento com a dose de escalonamento 1 (12 mg). ^a
Qualquer dose de tratamento completa (76 mg)	6 semanas ou menos (≤ 42 dias)	Reiniciar com 76 mg.
	Superior a 6 semanas até igual ou inferior a 12 semanas (43 dias a ≤ 84 dias)	Reiniciar com a dose de escalonamento 2 (32 mg). ^a Se for tolerado, aumentar para 76 mg 1 semana mais tarde.
	Superior a 12 semanas (> 84 dias)	Reiniciar o esquema posológico de escalonamento com a dose de escalonamento 1 (12 mg). ^a

a. Administrar medicamentos pré-tratamento antes da dose de ELREXFIO.

Duração do tratamento

O tratamento deve ser mantido até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, a mesma deve ser administrada logo que possível, e o esquema posológico deve ser ajustado, para manter o intervalo entre doses conforme necessário (ver Tabela 1).

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes da dose (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não se recomendam ajustes da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] > 30 ml/min/1,73 m²). Os dados de doentes com compromisso renal grave são limitados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST, ou bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ELREXFIO na população pediátrica para o tratamento de mieloma múltiplo.

Modo de administração

ELREXFIO destina-se apenas a injeção subcutânea e deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose necessária deve ser injetada no tecido subcutâneo do abdómen (local de injeção preferencial). Alternativamente, pode ser injetado no tecido subcutâneo da coxa.

ELREXFIO não deve ser injetado em áreas onde a pele esteja vermelha, com equimoses, sensível, dura ou em áreas onde existam cicatrizes.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome de libertação de citocinas (CRS)

Pode ocorrer CRS, incluindo reações fatais ou potencialmente fatais, em doentes a receber ELREXFIO. Os sinais e sintomas clínicos de CRS podem incluir, mas não se limitam a, febre, hipoxia, calafrios, hipotensão, taquicardia, cefaleia e elevação das enzimas hepáticas (ver secção 4.8).

A terapêutica deve ser iniciada de acordo com o esquema posológico de escalonamento para reduzir o risco de CRS e os doentes devem ser monitorizados, após a administração de ELREXFIO em conformidade. Devem ser administrados medicamentos pré-tratamento antes das primeiras três doses, de modo a reduzir o risco de CRS (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica urgente caso ocorram sinais ou sintomas de CRS.

Ao primeiro sinal de CRS, ELREXFIO deve ser suspenso e os doentes devem ser avaliados imediatamente quanto à necessidade de hospitalização. A CRS deve ser abordada de acordo com as recomendações na secção 4.2 e devem ser consideradas medidas adicionais segundo as orientações institucionais locais. A terapêutica de suporte para a CRS (incluindo, mas não se limitando a, agentes antipiréticos, suporte com fluidos intravenosos, vasopressores, IL-6 ou inibidores dos recetores da IL-6, oxigénio suplementar, etc.), deve ser administrada conforme apropriado. Devem ser consideradas análises laboratoriais para monitorização quanto a coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, bem como quanto às funções pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Toxicidades neurológicas, incluindo ICANS

Após o tratamento com ELREXFIO podem ocorrer toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais, incluindo ICANS (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidade neurológica (por ex., diminuição do nível de consciência, convulsões e/ou fraqueza muscular) durante o tratamento.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica urgente caso ocorram sinais ou sintomas de toxicidade neurológica.

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, ELREXFIO deve ser suspenso e deve ser considerada uma avaliação neurológica. A abordagem geral da toxicidade neurológica (p. ex., ICANS) está resumida na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Devido ao potencial para ICANS, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou operar maquinaria pesada ou potencialmente perigosa durante o esquema posológico de escalonamento e durante 48 horas após a conclusão de cada uma das 2 doses de escalonamento e em caso de aparecimento de novo de quaisquer sintomas neurológicos (ver secções 4.2 e 4.7).

Infeções

Foram notificadas infeções graves, potencialmente fatais ou mesmo fatais, em doentes a receber ELREXFIO (ver secção 4.8). Ocorreram infeções virais *de novo* ou reativadas durante a terapêutica com ELREXFIO, incluindo infeção/reativação de infeção por citomegalovírus (CMV). Ocorreu igualmente leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante a terapêutica com ELREXFIO.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes e durante o tratamento com ELREXFIO e tratados apropriadamente. ELREXFIO deve ser suspenso com base na gravidade da infeção, tal como indicado na Tabela 4 para outras reações adversas não hematológicas (ver secção 4.2).

Devem ser administrados antimicrobianos (por ex., prevenção de pneumonia por *pneumocystis jirovecii*) e antivirais (por ex., prevenção da reativação de herpes zóster) profiláticos, de acordo com as orientações institucionais locais.

Neutropenia

Foram notificados casos de neutropenia e neutropenia febril em doentes a receber ELREXFIO (ver secção 4.8).

O hemograma completo deve ser monitorizado no início e periodicamente durante o tratamento. O tratamento com ELREXFIO deve ser interrompido, tal como indicado na Tabela 4 (ver secção 4.2). Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção. Deve ser providenciada terapêutica de suporte de acordo com as orientações institucionais locais.

Hipogamaglobulinemia

Foram notificados casos de hipogamaglobulinemia em doentes a receber ELREXFIO (ver secção 4.8).

Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorizados durante o tratamento. Deve ser considerado o tratamento com imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou subcutânea se os níveis de IgG forem inferiores a 400 mg/dl e os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações institucionais locais, incluindo precauções quanto a infeções e profilaxia antimicrobiana.

Utilização concomitante de vacinas virais vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com ELREXFIO não foi estudada. A vacinação com vacinas virais vivas não é recomendada nas 4 semanas anteriores à primeira dose, durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 semanas após o tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com ELREXFIO.

A libertação inicial de citocinas associada com o início de ELREXFIO poderá suprimir as enzimas do citocromo P450 (CYP). É esperado que o maior risco de interação ocorra durante e até 14 dias após o esquema posológico de escalonamento, bem como durante e até 14 dias após a CRS. Durante este período, a toxicidade ou as concentrações de medicamento devem ser monitorizadas em doentes que estejam a receber concomitantemente substratos sensíveis do CYP com um índice terapêutico estreito (por ex., ciclosporina, fenitoína, sirolimus e varfarina). A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com ELREXFIO.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ELREXFIO e durante 6 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados em humanos ou animais para avaliar o risco da utilização de elranatamab durante a gravidez. Sabe-se que a imunoglobulina (IgG) humana atravessa a placenta após o primeiro trimestre da gravidez. Com base no mecanismo de ação, elranatamab poderá causar efeitos nefastos no feto quando é administrado a uma mulher grávida e, por conseguinte, ELREXFIO não é recomendado durante a gravidez.

ELREXFIO está associado a hipogamaglobulinemia e, por conseguinte, deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulina em recém-nascidos de mães tratadas com ELREXFIO.

Amamentação

Desconhece-se se elranatamab é excretado no leite humano ou animal, se afeta os lactentes amamentados ou se afeta a produção de leite. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada e, por conseguinte, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com ELREXFIO e durante 6 meses após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de elranatamab na fertilidade humana. Os efeitos de elranatamab na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ELREXFIO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial para ICANS, os doentes a receber ELREXFIO estão em risco de diminuição do nível de consciência (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos a não conduzir ou operar maquinaria pesada ou potencialmente perigosa durante 48 horas após a conclusão de cada uma das 2 doses de escalonamento e, em caso de aparecimento *de novo* de toxicidade neurológica, até à resolução de quaisquer sintomas neurológicos (ver secções 4.2 e 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são CRS (57,9%), anemia (54,1%), neutropenia (44,8%), fadiga (44,3%), infecção das vias respiratórias superiores (38,8%), reação no local de injeção (38,3%), diarreia (37,7%), pneumonia (37,2%), trombocitopenia (36,1%), linfopenia (30,1%), diminuição do apetite (26,8%), pirexia (27,3%), erupção cutânea (26,2%), artralgia (25,1%), hipocaliemia (23,0%), náuseas (21,3%) e pele seca (21,3%).

As reações adversas graves são pneumonia (30,6%), sépsis (15,3%), CRS (12,6%), anemia (5,5%), infecção das vias respiratórias superiores (4,9%), infecção das vias urinárias (3,3%), neutropenia febril (2,7%), dispneia (2,2%) e pirexia (2,2%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 6 resume as reações adversas notificadas em doentes que receberam ELREXFIO com o regime posológico recomendado (N= 183, incluindo 64 doentes tratados anteriormente com o conjugado anticorpo-fármaco [ADC] ou com células CAR-T [célula T com recetor de antigénio quimérico] direcionados ao BCMA [coorte B de suporte]). A duração mediana do tratamento foi de 4,1 (intervalo: 0,03 a 20,3) meses. Os dados da segurança de ELREXFIO também foram avaliados na população de todos tratados (N = 265) sem que tenham sido identificadas reações adversas adicionais.

As reações adversas estão listadas de acordo com a classificação por sistemas de órgãos do MedDRA e por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada categoria de frequência, quando relevante, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6. Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com ELREXFIO no estudo MagnetisMM-3 com a dose recomendada

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência (Todos os graus)	N=183	
			Qualquer grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infeções e infestações	Pneumonia ^a	Muito frequentes	37,2	24,6
	Sépsis ^b	Muito frequentes	18,0	12,6
	Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes	38,8	5,5
	Infeção das vias urinárias	Muito frequentes	12,6	4,4
	Infeção por citomegalovírus (CMV) ^c	Frequentes	9,3	2,2
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito frequentes	44,8	43,2
	Anemia	Muito frequentes	54,1	42,6
	Trombocitopenia	Muito frequentes	36,1	26,2
	Linfopenia	Muito frequentes	30,1	27,9
	Leucopenia	Muito frequentes	17,5	12,6
	Neutropenia febril	Frequentes	2,7	2,7
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas	Muito frequentes	57,9	0,5
	Hipogamaglobulinemia	Muito frequentes	14,2	2,7
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequentes	26,8	1,1
	Hipocaliemia	Muito frequentes	23,0	8,7
	Hipofosfatemia	Frequentes	6,6	0,5
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica ^d	Muito frequentes	15,8	1,1
	Cefaleia	Muito frequentes	19,1	0
	Síndrome de neurotoxicidade associada a células imunitárias efectoras (ICANS)	Frequentes	3,3	1,1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequentes	19,1	4,9
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes	37,7	1,1
	Náuseas	Muito frequentes	21,3	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^e	Muito frequentes	26,2	0
	Pele seca	Muito frequentes	21,3	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequentes	25,1	1,6

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência (Todos os graus)	N=183	
			Qualquer grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção	Muito frequentes	38,3	0
	Pirexia	Muito frequentes	27,3	3,3
	Fadiga	Muito frequentes	44,3	6,0
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das transaminases	Muito frequentes	16,9	5,5

- Pneumonia inclui pneumonia, pneumonia COVID-19, aspergilose broncopulmonar, infecção bacteriana das vias respiratórias inferiores, infecção viral das vias respiratórias inferiores, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia por adenovírus, pneumonia bacteriana, pneumonia por citomegalovírus, pneumonia fúngica, pneumonia gripal, pneumonia por *Pseudomonas*, pneumonia viral, pneumonia atípica, pneumonia por coronavírus, pneumonia por *Haemophilus*, pneumonia pneumocócica, pneumonia por vírus sincicial respiratório.
- Sépsis inclui sépsis, bacteriemia, bacteriemia relacionada com dispositivo, sépsis relacionada com dispositivo, bacteriemia por *Escherichia*, sépsis por *Escherichia*, sépsis por *Klebsiella*, sépsis por *Pseudomonas*, choque séptico, bacteriemia estafilocócica, sépsis estafilocócica, sépsis estreptocócica, urossépsis, bacteriemia por *Campylobacter*.
- CMV inclui reativação de infecção por citomegalovírus, infecção por citomegalovírus, coriorretinite por citomegalovírus, gastroenterite por citomegalovírus, viremia por citomegalovírus.
- Neuropatia periférica inclui neuropatia sensorial periférica, parestesia, neuropatia sensorio-motora periférica, disestesia, neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, síndrome de Guillain-Barré, hipoestesia, nevralgia, polineuropatia.
- Erupção cutânea inclui dermatite exfoliativa, dermatite exfoliativa generalizada, eritema, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustulosa, exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado com fármaco, epidermólise.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas (CRS)

Ocorreu CRS em 57,9% dos doentes que receberam ELREXFIO com o esquema posológico recomendado, com CRS de Grau 1 em 43,7%, de Grau 2 em 13,7% e de Grau 3 em 0,5% dos doentes. A maioria dos doentes teve CRS após a primeira dose de escalonamento (43,2%) ou a segunda dose de escalonamento (19,1%), com 7,1% dos doentes a ter CRS após a primeira dose de tratamento completa e 1,6% dos doentes após uma dose subsequente. Ocorreu CRS recorrente em 13,1% dos doentes. A mediana do tempo até ao aparecimento de CRS foi de 2 (intervalo: 1 a 9) dias após a dose mais recente, com uma mediana da duração de 2 (intervalo: 1 a 19) dias.

Entre os doentes que desenvolveram CRS, os sintomas associados incluíram febre (99,0%), hipotensão (21,0%) e hipoxia (11,4%) e 33% receberam tocilizumab (ou siltuximab) e 15,1% receberam corticosteroides para o tratamento da CRS.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células imunitárias efectoras (ICANS)

Ocorreu ICANS em 3,3% dos doentes após tratamento com ELREXFIO com o esquema posológico recomendado, com ICANS de Grau 1 em 0,5%, de Grau 2 em 1,6% e de Grau 3 em 1,1% dos doentes. A maioria dos doentes teve ICANS após a primeira dose de escalonamento (2,7%), 1 (0,5%) doente teve ICANS após a segunda dose de escalonamento e 1 (0,5%) doente teve ICANS após uma dose subsequente. A recorrência de ICANS ocorreu em 1,1% dos doentes. A mediana de tempo até ao seu início foi de 3 (intervalo: 1 a 4) dias após a dose mais recente, com uma mediana de duração de 2 (intervalo: 1 a 18) dias.

O aparecimento de ICANS pode ser concomitante com CRS, a seguir à resolução de CRS ou na ausência de CRS. Os sintomas mais frequentes de ICANS incluíram uma diminuição do nível de consciência e pontuações de Grau 1 ou Grau 2 na escala de Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) (ver Tabela 3). Entre os doentes que desenvolveram ICANS, 66,7% receberam corticosteroides, 33,3% receberam tocilizumab (ou siltuximab), 33,3% receberam levetiracetam e 16,7% receberam anacinra para o tratamento da ICANS.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Não existe experiência de sobredosagem em estudos clínicos. A dose máxima tolerada de elranatamab não foi determinada. Em estudos clínicos, foram administradas doses até 76 mg uma vez por semana.

Tratamento

No caso de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser imediatamente instituído um tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: [ainda não atribuído](#)

Mecanismo de ação

Elranatamab é um anticorpo biespecífico (*T-cell engaging antibody*) que se liga ao CD3-épsilon nas células T e ao antígeno de maturação das células B (BCMA, *B-cell maturation antigen*) nos plasmócitos, plasmoblastos e células de mieloma múltiplo. A ligação de elranatamab ao BCMA nas células tumorais e ao CD3 nas células T é independente da especificidade do recetor de células T (TCR) nativo, nem é dependente de moléculas de MHC (complexo major de histocompatibilidade) de Classe I. Elranatamab ativa as células T, leva à libertação de citocinas pró-inflamatórias e resulta na lise das células de mieloma múltiplo.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade

Durante o tratamento com elranatamab com a dose recomendada, foram detetados anticorpos antifármaco (ADA, *anti-drug antibodies*) em 8,3% dos participantes. Não foram observadas evidências de impacto dos ADA na farmacocinética, eficácia ou segurança; contudo, os dados são ainda limitados.

Eficácia e segurança clínicas

Mieloma múltiplo recidivante ou refratário

A eficácia de ELREXFIO em monoterapia foi avaliada em doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário num estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto e não aleatorizado (MagnetisMM-3). O estudo incluiu doentes que eram refratários a, pelo menos, um inibidor do proteassoma (PI), um agente imunomodulador (IMiD) e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O estudo MagnetisMM-3 incluiu 123 doentes nunca tratados anteriormente com terapêutica direcionada ao BCMA (coorte principal A). Na inclusão, os doentes tinham doença mensurável segundo os critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG). O estudo incluiu doentes com uma pontuação ECOG ≤ 2 , função adequada da medula óssea (contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$, contagem de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$, nível de hemoglobina ≥ 8 g/dl), função renal adequada (CrCL ≥ 30 ml/min) e função hepática

adequada (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT] $\leq 2,5 \times$ o limite superior do normal [LSN], bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN) e fração de ejeção ventricular esquerda $\geq 40\%$, no início do estudo. Foram excluídos do estudo doentes com mieloma múltiplo indolente, leucemia plasmocitária ativa, amiloidose, síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamapatia monoclonal, alterações da pele), transplante de células estaminais nas 12 semanas anteriores à inclusão, infecções ativas, e neuropatias e doença cardiovascular clinicamente significativas.

Os doentes receberam ELREXFIO por via subcutânea com doses de escalonamento de 12 mg no dia 1 e de 32 mg no dia 4 do tratamento, seguidas pela primeira dose de tratamento completa de ELREXFIO (76 mg) no dia 8 do tratamento. Daí em diante, os doentes receberam 76 mg uma vez por semana. Após 24 semanas, nos doentes que alcançaram uma resposta parcial ou melhor na categoria de resposta IMWG com respostas persistentes durante, pelo menos, 2 meses, o intervalo posológico foi alterado de semanal para quinzenal (ver secção 4.2).

Entre os 123 doentes tratados na Coorte principal A, a mediana da idade foi de 68 (intervalo: 36 a 89) anos, com 19,5% dos doentes com ≥ 75 anos. Entre os doentes, 44,7% eram do sexo feminino, 58,5% eram caucasianos, 13,0% eram asiáticos, 8,9% eram hispânicos/latinos e 7,3% eram negros. O estadiamento da doença (R-ISS) à entrada do estudo era de 22,8% no estadiamento I, 55,3% no estadiamento II e 15,4% no estadiamento III. A mediana do tempo desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até à inclusão foi de 72,9 (intervalo: 16 a 228) meses. Os doentes tinham recebido uma mediana de 5 linhas de terapêutica anteriores (intervalo: 2 a 22), com 96,0% que tinham recebido ≥ 3 linhas de terapêutica anteriores. Entre os doentes, 96,7% eram refratários a três classes terapêuticas (triplo-refratários) e 95,9% eram refratários à sua última linha de terapêutica. Entre os doentes, 68,3% tinham recebido anteriormente um transplante autólogo de células estaminais e 5,7% tinham recebido anteriormente um transplante alogénico de células estaminais. 25,2% dos doentes apresentavam citogenética de alto risco [t(4;14), t(14;16) ou del(17p)] . Conforme avaliado por revisão central independente em ocultação (BICR, *blinded independent central review*), 31,7% dos doentes apresentavam doença extramedular (presença de qualquer plasmacitoma [extramedular e/ou paramedular] com uma componente de tecidos moles) no início do estudo.

Os resultados da eficácia basearam-se na taxa de resposta e na duração da resposta (DdR), tal como avaliado por BICR com base nos critérios IMWG. Os resultados da eficácia da Coorte principal A são apresentados na Tabela 7. A mediana (intervalo) de seguimento desde a dose inicial para respondedores foi de 15,2 (2,4; 24,2) meses.

Tabela 7. Resultados de eficácia para a Coorte principal A do MagnetisMM-3

	Doentes nunca tratados com terapêutica direcionada ao BCMA (Coorte principal A)
	Todos tratados (N = 123)
Taxa de resposta objetiva (TRO: RCs+RC+MBRP+RP), n (%) (IC de 95%)	75 (61,0%) (51,8; 69,6)
Resposta completa <i>stringent</i> (RCs)	19 (15,4%)
Resposta completa (RC)	25 (20,3%)
Muito boa resposta parcial (MBRP)	25 (20,3%)
Resposta parcial (RP)	6 (4,9%)
Taxa de resposta completa (RCs+RC), n (%) (IC de 95%)	44 (35,8%) (27,3; 44,9)
Tempo até à primeira resposta (meses)	
Número de respondedores	75
Mediana	1,22
Intervalo	(0,9; 7,4)
Duração da resposta (DdR) (meses)	
Número de respondedores	75
Mediana (IC de 95%)	NE (NE; NE)
Taxa aos 6 meses (IC de 95%)	89,1 (79,5; 94,4)
Taxa aos 9 meses (IC de 95%)	80,7 (69,5; 88,1)
Taxa aos 12 meses (IC de 95%)	74,3 (62,3; 83,0)
Taxa aos 15 meses (IC de 95%)	70,8 (58,2; 80,2)
Taxa de negatividade da DRM^a em doentes que alcançaram RC ou RCs e elegíveis para DRM (29 dos 44 doentes que alcançaram RC/RCs eram elegíveis para DRM) n (%) IC de 95% (%)	26 (89,7%) (72,7; 97,8)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; DRM = doença residual mínima.

a. Pelo limiar 10^{-5} , ensaio clonoSEQ de sequenciação de nova geração (Adaptive Biotechnologies).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ELREXFIO em todos os subgrupos da população pediátrica para o mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos estão apresentados como média geométrica (% de coeficiente de variação [CV]) para elranatamab não ligado, salvo especificação em contrário. A C_{max} e a AUC_{tau} de elranatamab após a primeira dose subcutânea aumentaram de forma proporcional à dose ao longo do intervalo posológico avaliado via administração subcutânea (~ 6 mg a 76 mg). A mediana do rácio de acumulação após 24 semanas de dose semanal relativamente à primeira dose subcutânea de elranatamab 76 mg para a C_{max} e AUC_{tau} foi de 6,6 vezes e 11,2 vezes, respetivamente. A C_{med} , C_{max} e C_{vale} previstas do elranatamab estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros farmacocinéticos previstos de elranatamab após a dose recomendada

Ponto temporal	Parâmetros		
	C _{méd} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{vale} (µg/ml)
Fim da dose semanal (semana 24)	32,7 (49%)	33,6 (48%)	31,2 (50%)
Estado estacionário (dose quinzenal) ^{a,b}	18,4 (57%)	20,1 (55%)	15,9 (64%)

a. Em doentes que tenham alcançado uma resposta.

b. A exposição no estado estacionário de elranatamab com dose quinzenal refere-se à semana 48 aproximadamente.

Absorção

A biodisponibilidade média prevista de elranatamab foi de 56,2% quando administrado subcutaneamente. A mediana do T_{max} após administração SC de elranatamab em todos os níveis de dose variou entre 3 e 7 dias.

Distribuição

Com base no modelo de farmacocinética populacional, o volume de distribuição médio previsto de elranatamab não ligado foi de 4,78 l, 69% (CV) para o compartimento central e de 2,83 l para o compartimento periférico.

Eliminação

A média geométrica da semivida prevista de elranatamab é de 22, 64% (CV) dias na semana 24 após doses de 76 mg por semana. Com base no modelo de farmacocinética populacional, a depuração média prevista de elranatamab foi de 0,324 l/dia, 69% (CV).

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de elranatamab com base na idade (36 a 89 anos), no sexo (167 homens, 154 mulheres), na raça (193 caucasianos, 49 asiáticos, 29 negros) e no peso corporal (37 kg a 160 kg).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos de elranatamab em doentes com compromisso renal. Os resultados de análises de farmacocinética populacional indicam que o compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou o compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) não influenciaram significativamente a farmacocinética de elranatamab. Estão disponíveis dados limitados de doentes com compromisso renal grave (TFGe inferior a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos de elranatamab em doentes com compromisso hepático. Os resultados de análises de farmacocinética populacional indicam que o compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $1,5 \times \text{LSN}$ e qualquer AST ou bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ e AST $> \text{LSN}$) não influenciou significativamente a farmacocinética de elranatamab. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0 \times \text{LSN}$ e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total $> 3,0 \times \text{LSN}$ e qualquer AST).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar a carcinogenicidade e a mutagenicidade de elranatamab.

Toxicidade reprodutiva e fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos de elranatamab na fertilidade ou reprodução e no desenvolvimento fetal.

Num estudo de toxicidade de dose repetida com 13 semanas de duração em macacos *cynomolgus* sexualmente maduros, não se constataram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos após doses subcutâneas até 6 mg/kg/semana (aproximadamente 6,5 vezes a dose humana máxima recomendada, com base na exposição da AUC).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico
L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Polissorbato 80
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

2 anos.

Após abertura

As estabilidades química e física em utilização após abertura do frasco para injetáveis, incluindo a conservação em seringas preparadas, foi demonstrada durante 7 dias entre 2 °C e 8 °C, e 24 horas até 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação durante a utilização e antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a preparação tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável

1,1 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro de Tipo 1) com uma rolha (borracha butílica) e um

selo de alumínio com uma tampa de fecho de abertura fácil contendo 44 mg de elranatamab. Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável

1,9 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro de Tipo 1) com uma rolha (borracha butílica) e um selo de alumínio com uma tampa de fecho de abertura fácil contendo 76 mg de elranatamab. Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável é fornecido como uma solução pronta a utilizar que não necessita de diluição antes da administração. Não agitar.

ELREXFIO é uma solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a acastanhada clara. A solução não deve ser administrada se se observar descoloração ou contiver partículas de matéria.

Deve ser utilizada uma técnica asséptica para preparar e administrar ELREXFIO.

Instruções de preparação

Os frascos para injetáveis de ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável são apenas para utilização única.

ELREXFIO deve ser preparado seguindo as instruções abaixo (ver Tabela 9), consoante a dose pretendida. Sugere-se que se utilize um frasco para injetáveis de dose única de 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) para cada uma das doses de escalonamento.

Tabela 9. Instruções de preparação para ELREXFIO

Dose necessária	Volume da dose
12 mg (Dose de escalonamento 1)	0,3 ml
32 mg (Dose de escalonamento 2)	0,8 ml
76 mg (Dose de tratamento completa)	1,9 ml

Eliminação

O frasco para injetáveis e o conteúdo restante devem ser eliminados após uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de dezembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV
10 Hoge Wei
1930 Zaventem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deverá garantir que, em todos os Estados-Membros onde ELREXFIO é comercializado, todos os doentes/cuidadores que se espera que venham a utilizar elranatamab tenham acesso ao/recebem o Cartão de Alerta do Doente, o qual informa e explica aos doentes os riscos de CRS e de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS. O Cartão de Alerta do Doente também inclui uma mensagem de advertência para profissionais de saúde que tratem o doente, de que esse doente está a receber elranatamab.

O Cartão de Alerta do Doente vai conter as seguintes mensagens-chave:

- Uma descrição dos principais sinais e sintomas de CRS e ICANS
- Lembrete de que o doente deve permanecer na proximidade de uma instituição de saúde e que deve ser monitorizado diariamente quanto a sinais e sintomas durante 48 horas após a administração das primeiras 2 doses de escalonamento
- Uma descrição de quando procurar assistência médica urgente junto do profissional de saúde ou procurar ajuda de emergência, caso surjam sinais e sintomas de CRS ou de ICANS
- Os dados de contacto do médico prescriptor

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e a segurança de elranatamab indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam, pelo menos, três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença com a última terapêutica, o Titular da AIM deverá apresentar os resultados do estudo C1071005, um estudo de Fase 3 aleatorizado de elranatamab em monoterapia e de elranatamab + daratumumab <i>versus</i> daratumumab + pomalidomida + dexametasona em participantes com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam, pelo menos, uma linha de terapêutica anterior, incluindo lenalidomida e um PI.	junho de 2027
De modo a caracterizar mais aprofundadamente a duração da resposta e a segurança a longo prazo em participantes com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38, o Titular da AIM deverá apresentar o relatório de estudo final do C1071003, um estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto, não aleatorizado de elranatamab em monoterapia em participantes com MM que são refratários a, pelo menos, um PI, um IMiD e um anticorpo anti-CD38.	março de 2025

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (44 mg/1,1 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável
elranatamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 1,1 ml contém 44 mg de elranatamab (40 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: edetato dissódico, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis (44 mg/1,1 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1770/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (44 mg/1,1 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ELREXFIO 40 mg/ml injetável
elranatamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

44 mg/1,1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (76 mg/1,9 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável
elranatamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 1,9 ml contém 76 mg de elranatamab (40 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: edetato dissódico, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis (76 mg/1,9 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1770/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (76 mg/1,9 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ELREXFIO 40 mg/ml injetável
elranatamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

76 mg/1,9 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável elranatamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ELREXFIO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ELREXFIO lhe ser administrado
3. Como é administrado ELREXFIO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ELREXFIO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ELREXFIO e para que é utilizado

ELREXFIO é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa elranatamab. É utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo. É utilizado isoladamente em doentes cujo cancro reapareceu (recidivou) e que deixou de responder ao tratamento anterior (refratário), que receberam pelo menos três outros tipos de tratamento e cujo cancro se agravou desde que receberam o último tratamento.

Como ELREXFIO atua

ELREXFIO é um anticorpo, um tipo de proteína que foi concebido para reconhecer e ligar-se aos alvos específicos no seu organismo. ELREXFIO tem como alvos o antigénio de maturação das células B (BCMA), que se encontra em células cancerígenas de mieloma múltiplo, e o *cluster* de diferenciação 3 (CD3), que se encontra nos linfócitos T, um tipo particular de glóbulos brancos do seu sistema imunitário. Este medicamento atua ao ligar-se a estes alvos e, ao fazê-lo, junta as células cancerosas e os linfócitos T. Isto ajuda o seu sistema imunitário a destruir as células cancerígenas de mieloma múltiplo.

2. O que precisa de saber antes de ELREXFIO lhe ser administrado

Não lhe pode ser administrado ELREXFIO

Se tem alergia a elranatamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza se é alérgico, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de ELREXFIO lhe ser administrado.

Advertências e precauções

Informe o seu médico ou enfermeiro sobre todos os seus problemas de saúde antes de ELREXFIO lhe ser administrado, incluindo se teve qualquer infeção recentemente.

Esteja atento a efeitos indesejáveis graves.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver algum dos seguintes:

- Sinais de uma condição conhecida como “síndrome de libertação de citocinas” (CRS). A CRS é uma reação imunitária grave com sintomas como febre, dificuldade em respirar, arrepios, dor de cabeça, tensão arterial baixa, batimento cardíaco rápido, tonturas e aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue.
- Efeitos no seu sistema nervoso. Os sintomas incluem confusão, estar menos alerta ou ter dificuldade em falar ou escrever. Alguns destes podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada “síndrome de neurotoxicidade associada a células imunitárias efetoras” (ICANS).
- Sinais e sintomas de uma infeção, tais como febre, arrepios, fadiga ou dificuldade em respirar.

Informe o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos sinais acima descritos.

ELREXFIO e vacinas

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado ELREXFIO se tiver sido vacinado recentemente ou for receber uma vacina.

Não deve receber vacinas vivas nas quatro semanas anteriores à sua primeira dose de ELREXFIO, enquanto estiver a ser tratado com ELREXFIO e durante, pelo menos, quatro semanas após ter parado o tratamento com ELREXFIO.

Análises e exames

Antes de ELREXFIO lhe ser administrado, o seu médico vai verificar o seu hemograma para detetar sinais de infeção. Se tiver alguma infeção, esta será tratada antes de iniciar o tratamento com ELREXFIO. O seu médico também vai verificar se está grávida ou a amamentar.

Durante o tratamento com ELREXFIO, o seu médico vai monitorizá-lo para detetar efeitos indesejáveis. O seu médico vai monitorizá-lo para sinais e sintomas de CRS e ICANS nas 48 horas após cada uma das suas duas doses iniciais de ELREXFIO. O seu médico vai também verificar o seu hemograma a intervalos regulares, pois o número de células sanguíneas e de outros componentes do sangue poderá diminuir.

Crianças e adolescentes

ELREXFIO não se destina a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade uma vez que não se sabe como o medicamento os irá afetar.

Outros medicamentos e ELREXFIO

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos (por ex., ciclosporina, fenitoína, sirolímus e varfarina). Isto inclui medicamentos que podem ser obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Desconhece-se se ELREXFIO afeta os fetos ou passa para o leite materno.

Informação sobre gravidez para as mulheres

ELREXFIO não é recomendado durante a gravidez.

Se está grávida, se pensar estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de receber ELREXFIO.

Se pode engravidar, o seu médico deve efetuar-lhe um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Se engravidar enquanto está a ser tratada com este medicamento, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Contraceção

Se pode engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após parar o tratamento com ELREXFIO.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento e durante 6 meses após parar o tratamento com ELREXFIO.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas sentem-se cansadas, com tonturas ou confusas enquanto estão a receber ELREXFIO. Não conduza, utilize ferramentas ou opere máquinas até, pelo menos, 48 horas após cada uma das suas 2 doses de escalonamento (iniciais) e até os seus sintomas melhorarem ou conforme as indicações do seu profissional de saúde.

ELREXFIO contém sódio

ELREXFIO contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como é administrado ELREXFIO

Que quantidade é administrada

ELREXFIO vai ser-lhe administrado sob a supervisão de um profissional de saúde experiente no tratamento do cancro. A dose recomendada de ELREXFIO é de 76 mg, mas as duas primeiras doses serão mais baixas.

ELREXFIO é administrado da seguinte forma:

- Vai receber uma primeira dose de escalonamento (inicial) de 12 mg no dia 1 da semana 1.
- Vai receber uma segunda dose de escalonamento de 32 mg no dia 4 da semana 1.
- Entre a semana 2 e a semana 24 (dia 1) vai receber uma dose de tratamento completa de 76 mg uma vez por semana, desde que esteja a beneficiar do tratamento com ELREXFIO.
- Da semana 25 em diante, o seu médico pode mudar o seu tratamento de uma vez por semana para uma vez a cada duas semanas, desde que o seu cancro tenha respondido ao tratamento com ELREXFIO.

Deve permanecer na proximidade de uma instituição de saúde durante 48 horas a seguir a cada uma das duas primeiras doses de escalonamento, para o caso de ter efeitos indesejáveis. O seu médico vai monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis durante 48 horas a seguir a cada uma das duas primeiras doses.

Como o medicamento é administrado

ELREXFIO será sempre administrado pelo seu médico ou enfermeiro sob a forma de uma injeção por baixo da pele (subcutânea). É administrada na área da barriga ou nas coxas.

Poderá ter uma reação no local de injeção, incluindo vermelhidão na pele, dor, inchaço, nódos negros, erupção na pele, comichão ou hemorragia. Estes efeitos são habitualmente ligeiros e desaparecem por si só, sem necessidade de tratamento adicional.

Outros medicamentos administrados durante o tratamento com ELREXFIO

Vão ser-lhe administrados medicamentos uma hora antes de cada uma das suas três primeiras doses de ELREXFIO. Estes medicamentos ajudam a diminuir a probabilidade de efeitos indesejáveis, tais como a síndrome de libertação de citocinas (ver secção 4). Estes medicamentos podem incluir:

- Medicamentos para reduzir o risco de febre (tal como paracetamol)
- Medicamentos para reduzir o risco de inflamação (corticosteroides)

- Medicamentos para reduzir o risco de uma reação alérgica (anti-histamínicos, tais como difenidramina)

Poderá também receber estes medicamentos para doses posteriores de ELREXFIO, com base nos sintomas que tenha após tomar ELREXFIO.

Poderá igualmente receber medicamentos adicionais, com base nos sintomas que tenha ou na sua história clínica.

Se lhe for administrado mais ELREXFIO do que deveria

Este medicamento é administrado pelo seu médico ou enfermeiro. Na eventualidade pouco provável de lhe ser administrada uma dose excessiva (uma sobredosagem), o seu médico vai monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis.

Caso falte à sua marcação para administração de ELREXFIO

É muito importante que compareça a todas as marcações para garantir que o seu tratamento funciona. Se faltar a uma marcação, remarque o mais rapidamente possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves, os quais podem ser fortes e mesmo fatais.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Síndrome de libertação de citocinas, uma reação imune grave que pode causar febre, dificuldade em respirar, arrepios, tonturas ou atordoamento, batimento cardíaco rápido, aumento das enzimas hepáticas no sangue;
- Níveis baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco que combate as infeções; neutropenia);
- Níveis baixos de anticorpos chamados “imunoglobulinas” no sangue (hipogamaglobulinemia), o que pode aumentar a probabilidade de contrair infeções;
- Infeção, que pode incluir, febre, arrepios, cansaço ou falta de ar.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), uma reação imune grave que pode causar efeitos no seu sistema nervoso. Alguns dos sintomas são:
 - Confusão
 - Sentir-se menos alerta
 - Ter dificuldade em falar ou escrever

Contacte o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis graves acima listados.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis estão listados abaixo. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Sentir-se cansado ou fraco

- Infecção do nariz e garganta (infecção das vias respiratórias superiores)
- Reações no local de injeção ou perto deste, incluindo vermelhidão da pele, comichão, inchaço, dor, nódulos negros, erupção na pele ou sangramento
- Diarreia
- Infecção pulmonar (pneumonia)
- Níveis baixos de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular; trombocitopenia)
- Níveis baixos de linfócitos, um tipo de glóbulo branco (linfopenia)
- Febre (pirexia)
- Diminuição do apetite
- Erupção na pele
- Pele seca
- Dor nas articulações (artralgia)
- Níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia)
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Dor de cabeça
- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Infecção do sangue (sépsis)
- Número baixo de glóbulos brancos (leucopenia)
- Aumento do nível das enzimas hepáticas no sangue (aumento das transaminases)
- Lesão nos nervos das pernas e/ou braços que causa formigamento, dormência, dor ou perda de sensação (neuropatia periférica)
- Infecção nas partes do organismo que recolhem e eliminam a urina (infecção das vias urinárias)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Níveis baixos de fosfatos no sangue (hipofosfatemia)
- Número baixo de neutrófilos no sangue associado a febre (neutropenia febril)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ELREXFIO

ELREXFIO vai ser conservado no hospital ou clínica pelo seu médico.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

As estabilidades química e física em utilização após abertura do frasco para injetáveis, incluindo a conservação em seringas preparadas, foi demonstrada durante 7 dias entre 2 °C e 8 °C, e 24 horas até 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação durante a utilização e antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a preparação tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar descoloração ou outros sinais visíveis de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ELREXFIO

- A substância ativa é elranatamab. ELREXFIO é fornecido em duas apresentações diferentes:
 - Um frasco para injetáveis de 1,1 ml contém 44 mg de elranatamab (40 mg/ml).
 - Um frasco para injetáveis de 1,9 ml contém 76 mg de elranatamab (40 mg/ml).

Os outros componentes são edetato dissódico, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80, sacarose, água para preparações injetáveis (ver “ELREXFIO contém sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de ELREXFIO e conteúdo da embalagem

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável (injetável) é um líquido incolor a castanho claro.

ELREXFIO é fornecido em duas dosagens. Cada embalagem de cartão contém 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável é fornecido como uma solução pronta a utilizar que não necessita de diluição antes da administração. Não agitar.

ELREXFIO é uma solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a acastanhada clara. A solução não deve ser administrada se se observar descoloração ou contiver partículas de matéria.

Deve ser utilizada uma técnica asséptica para preparar e administrar ELREXFIO.

Instruções de preparação

Os frascos para injetáveis de ELREXFIO 40 mg/ml solução injetável são apenas para utilização única.

ELREXFIO deve ser preparado de acordo com as instruções abaixo (ver Tabela 1), consoante a dose pretendida. Sugere-se que se utilize um frasco para injetáveis de dose única de 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) para cada uma das doses de escalonamento.

Tabela 1. Instruções de preparação para ELREXFIO

Dose necessária	Volume da dose
12 mg (Dose de escalonamento 1)	0,3 ml
32 mg (Dose de escalonamento 2)	0,8 ml
76 mg (Dose de tratamento completa)	1,9 ml

Após abertura, o frasco para injetáveis e a seringa doseadora devem ser utilizados imediatamente.

Se não utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a preparação tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Após abertura, incluindo a conservação em seringas preparadas em ambiente asséptico, ELREXFIO é estável durante 7 dias entre 2 °C e 8 °C e 24 horas até 30 °C.

Instruções de administração

ELREXFIO é apenas para injeção subcutânea e deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose necessária de ELREXFIO deve ser injetada no tecido subcutâneo do abdómen (local de injeção preferencial). Alternativamente, ELREXFIO pode ser injetado no tecido subcutâneo da coxa.

ELREXFIO para injeção subcutânea não deve ser injetado em áreas onde a pele esteja vermelha, com equimoses, sensível, dura ou em áreas onde existam cicatrizes.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Eliminação

O frasco para injetáveis e o conteúdo restante devem ser eliminados após uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para elranatamab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis sobre infeções por citomegalovírus de ensaios clínicos e notificações espontâneas, incluindo uma relação temporal estreita em 21 casos, e um re-challenge positivo em 4 casos, o PRAC considera que uma relação causal entre elranatamab e a infeção por citomegalovírus é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que as informações sobre os produtos contendo elranatamab devem ser alteradas em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a elranatamab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) elranatamab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.