

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă

Un flacon conține elranatamab 44 mg în 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă

Un flacon conține elranatamab 76 mg în 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab este un anticorp IgG2 kappa bispecific derivat din doi anticorpi monoclonali (mAbs). Elranatamab este produs utilizând două linii de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la maro deschis, cu pH de 5,8 și osmolaritate de aproximativ 301 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ELREXFIO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

ELREXFIO trebuie administrat prin injecție subcutanată de către un profesionist din domeniul sănătății care dispune de personal medical pregătit corespunzător și de echipament medical adecvat pentru a gestiona reacțiile severe, inclusiv sindromul de eliberare de citokine (CRS) și sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS) (vezi pct. 4.4).

Înainte de a începe tratamentul, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă. Trebuie exclusă orice posibilitate a unei infecții active și/sau a unei sarcini la femeile aflate la vârstă fertilă (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Doze

Schema de administrare recomandată

Dozele recomandate sunt doze progresive de 12 mg în ziua 1 și 32 mg în ziua 4, urmate de doza completă de tratament de 76 mg săptămânal, din săptămâna 2 până în săptămâna 24 (vezi Tabelul 1).

Pentru pacienții care au primit tratament cel puțin 24 de săptămâni și care au obținut un răspuns, intervalul de dozare ar trebui să treacă la o schemă de administrare o dată la două săptămâni.

ELREXFIO trebuie administrat în conformitate cu schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei din Tabelul 1 pentru a reduce incidența și severitatea CRS și ICANS. Din cauza riscului de CRS și ICANS, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome timp de 48 de ore după administrarea fiecăreia dintre cele 2 doze progresive și trebuie instruiți să rămână în apropierea unei unități medicale (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1. Schema de administrare pentru ELREXFIO

Schema de administrare	Săptămână/zi	Doză	
Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei ^{a,b}	Săptămâna 1: ziua 1	Doza progresivă 1	12 mg
	Săptămâna 1: ziua 4	Doza progresivă 2	32 mg
Schema de administrare săptămânală ^{a,c,d}	Săptămâna 2 – 24: ziua 1	Doza completă de tratament	76 mg o dată pe săptămână
Schema de administrare o dată la fiecare 2 săptămâni ^{d,e}	Începând din săptămâna 25: ziua 1	Doza completă de tratament	76 mg o dată la două săptămâni

- Medicamentele anterioare tratamentului trebuie administrate înainte de primele trei doze de ELREXFIO.
- Trebuie menținut un interval de minimum 2 zile între doza progresivă 1 (12 mg) și doza progresivă 2 (32 mg).
- Trebuie menținut un interval de minimum 3 zile între doza progresivă 2 (32 mg) și prima doză completă de tratament (76 mg).
- Trebuie menținut un interval de minimum 6 zile între doze.
- Pentru pacienții care au obținut un răspuns.

Notă: vezi Tabelul 5 pentru recomandări privind reluarea ELREXFIO după întârzieri ale dozei.

Medicamente recomandate înaintea tratamentului

Următoarele medicamentele de administrat anterior tratamentului trebuie administrate cu aproximativ 1 oră înainte de primele trei doze de ELREXFIO, care includ doza progresivă 1, doza progresivă 2 și prima doză completă de tratament, așa cum este descris în Tabelul 1, pentru a reduce riscul de CRS (vezi pct. 4.4):

- paracetamol 500 mg pe cale orală (sau echivalent)
- dexametazonă 20 mg pe cale orală sau intravenoasă (sau echivalent)
- difenilhidramină 25 mg pe cale orală (sau echivalent)

Trebuie avută în vedere administrarea profilactică de antimicrobiene și antivirale în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 4.4).

Modificări ale dozei pe baza toxicității

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de ELREXFIO. Pot fi necesare întârzieri ale dozei pentru a gestiona toxicitățile (vezi pct. 4.4.)

Vezi Tabelele 2 și 3 pentru acțiunile recomandate pentru reacții adverse de CRS și, respectiv, ICANS.

Vezi Tabelul 4 pentru acțiunile recomandate pentru alte reacții adverse.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

CRS trebuie identificat pe baza prezentării clinice (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze de febră, hipoxie și hipotensiune arterială. Tratamentul de susținere pentru CRS (incluzând, fără a se limita la agenți antipiretici, suport lichidian intravenos, vasopresoare, inhibitori ai IL-6 sau ai receptorilor de IL-6, oxigen suplimentar etc.) trebuie administrat după cum este corespunzător. Trebuie avute în vedere testările de laborator pentru monitorizarea coagulării intravasculare diseminate (CID), a parametrilor hematologici, precum și a funcției pulmonare, cardiace, renale și hepatice.

Tabelul 2. Recomandări pentru managementul CRS

Grad^a	Simptome de prezentare	Acțiuni
Gradul 1	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul până la rezolvarea CRS.^c• Furnizați tratament de susținere.
Gradul 2	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu una din următoarele: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensiune arterială care răspunde la fluide și nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau• Necesitar de oxigen cu flux redus^d pe canulă nazală sau balon de ventilare	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul până la rezolvarea CRS.^c• Furnizați tratament de susținere.• Monitorizați pacienții zilnic timp de 48 de ore după următoarea doză de ELREXFIO. Instruiți pacienții să rămână în apropierea unei unități medicale.
Gradul 3 (prima apariție)	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu una din următoarele: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor cu sau fără vasopresină și/sau• Necesitar de oxigen pe canulă nazală cu flux ridicat^d, mască facială, mască de respirație fără inhalare de aer atmosferic sau mască Venturi	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul până la rezolvarea CRS.^c• Furnizați tratament de susținere, care poate include terapie intensivă.• Administrați medicamentele anterioare administrării tratamentului înainte de următoarea doză de ELREXFIO.• Monitorizați pacienții zilnic timp de 48 de ore după următoarea doză de ELREXFIO. Instruiți pacienții să rămână în apropierea unei unități medicale.
Gradul 3 (recurent)	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu una din următoarele: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor cu sau fără vasopresină și/sau• Necesitar de oxigen pe canulă nazală cu flux ridicat^d, mască facială, mască de respirație fără inhalare de aer atmosferic sau mască Venturi	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți permanent tratamentul.• Furnizați tratament de susținere, care poate include terapie intensivă.
Gradul 4	Temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$ cu una din următoarele: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensiune arterială care necesită multiple vasopresoare (excluzând vasopresina) și/sau• Necesitar de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, presiune pozitivă continuă în căile respiratorii [CPAP], presiune pozitivă pe două niveluri în căile respiratorii [BiPAP], intubare și ventilare mecanică)	<ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți permanent tratamentul.• Furnizați tratament de susținere, care poate include terapie intensivă.

a. Pe baza gradelor CRS ale Societății americane de transplant și terapie celulară (ASTCT) 2019.

- b. Atribuit CRS. Febra poate să nu fie întotdeauna prezentă concomitent cu hipotensiunea arterială sau hipoxia, deoarece poate să fie mascată de intervenții cum sunt tratamentele cu antipiretice sau anticitokine.
- c. Vezi Tabelul 5 pentru recomandări privind reluarea ELREXFIO după întârzieri ale dozelor.
- d. Canula nazală cu flux scăzut are un debit ≤ 6 l/minut, iar canula nazală cu flux ridicat are un debit > 6 l/minut.

Toxicități neurologice, inclusiv ICANS

Trebuie excluse alte cauze de simptome neurologice. Pacienții trebuie evaluați imediat și tratați pe baza severității. Trebuie furnizat tratament de susținere pentru toxicitățile neurologice severe sau care pot pune viața în pericol, care poate include terapie intensivă. Pacienții care prezintă ICANS de gradul 2 și mai mare cu doza anterioară de ELREXFIO trebuie instruiți să rămână în apropierea unei unități medicale și să fie monitorizați pentru semne și simptome zilnic timp de 48 de ore după următoarea doză.

Tabelul 3. Recomandări pentru managementul ICANS

Grad ^a	Simptome la prezentarea la unitatea medicală ^b	Acțiuni
Gradul 1	Scor ICE 7-9 ^c Sau nivel de conștiență scăzut ^d : trezire spontană.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până la rezolvarea ICANS.^e • Monitorizați simptomele neurologice și aveți în vedere consultarea unui neurolog pentru evaluare ulterioară și management. • Aveți în vedere medicamente anticonvulsivante nesedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.
Gradul 2	Scor ICE 3-6 ^c Sau nivel de conștiență scăzut ^d : trezire la auzul vocii.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până la rezolvarea ICANS.^e • Administrați dexametazonă^f 10 mg intravenos la fiecare 6 ore. Continuați utilizarea dexametazonei până la remiterea la gradul 1 sau mai puțin și apoi diminueți progresiv. • Monitorizați simptomele neurologice și aveți în vedere consultarea unui neurolog și a altor specialiști pentru evaluare ulterioară și management. • Aveți în vedere medicamente anticonvulsivante nesedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. • Monitorizați pacienții zilnic timp de 48 de ore după următoarea doză de ELREXFIO. Instruiți pacienții să rămână în apropierea unei unități medicale.
Gradul 3 (Prima apariție)	Scor ICE 0 – 2 ^c sau nivel de conștiență scăzut ^d : trezire doar la stimuli tactili sau convulsii ^d , fie: <ul style="list-style-type: none"> • orice convulsie cu manifestare clinică, focală sau generalizată, care se ameliorează rapid, fie • crize non-convulsive pe electroencefalogramă (EEG) care se ameliorează prin intervenție sau presiune intracraniană crescută: edem focal/local vizibil la	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până la rezolvarea ICANS.^e • Administrați dexametazonă^f 10 mg intravenos la fiecare 6 ore. Continuați utilizarea dexametazonei până la remiterea la gradul 1 sau mai puțin și apoi diminueți progresiv. • Monitorizați simptomele neurologice și aveți în vedere consultarea unui neurolog și a altor specialiști pentru evaluare ulterioară și management. • Aveți în vedere medicamente anticonvulsivante nesedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.

	neuroimagistică ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Furnizați tratament de susținere, care poate include terapie intensivă. • Monitorizați pacienții zilnic timp de 48 de ore după următoarea doză de ELREXFIO. Instruiți pacienții să rămână în apropierea unei unități medicale.
Gradul 3 (recurent)	<p>Scor ICE 0 – 2^c</p> <p>sau nivel de conștiență scăzut^d: trezire doar la stimuli tactili</p> <p>sau convulsii^d, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • orice convulsie clinică, focală sau generalizată, care se ameliorează rapid, fie • crize non-convulsive pe electroencefalogramă (EEG) care se ameliorează prin intervenție <p>sau presiune intracraniană crescută: edem focal/local vizibil la neuroimagistică^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți permanent tratamentul. • Administrați dexametazonă^f 10 mg intravenos la fiecare 6 ore. Continuați utilizarea dexametazonei până la remiterea la gradul 1 sau mai puțin și apoi diminueați progresiv. • Monitorizați simptomele neurologice și aveți în vedere consultarea unui neurolog și a altor specialiști pentru evaluare ulterioară și management. • Aveți în vedere medicamente anticonvulsivante nesedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. • Furnizați tratament de susținere, care poate include terapie intensivă.
Gradul 4	<p>Scor ICE 0^c</p> <p>Sau nivel de conștiență scăzut^d fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimuli tactili viguroși sau repetați pentru a se trezi, sau • stupoare sau comă, <p>sau convulsii^d, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsii prelungite (>5 minute) care pun viața în pericol fie • convulsii repetitive cu manifestare clinică sau electrică fără revenire la starea inițială între convulsii, <p>sau rezultate motorii^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deficit motoriu focal profund, cum este hemipareza sau parapareza, <p>sau presiune intracraniană cerebrală/edem cerebral^d, cu semne/simptome precum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edem cerebral difuz la investigația neuroimagistică sau • posturare decerebrată sau decorticată sau • paralizie a nervului cranian VI sau • edem papilar, sau • triada Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți permanent tratamentul. • Administrați dexametazonă^f 10 mg intravenos la fiecare 6 ore. Continuați utilizarea dexametazonei până la remiterea la gradul 1 sau mai puțin și apoi diminueați progresiv. • În mod alternativ, aveți în vedere administrarea de metilprednisolon 1 000 mg pe zi intravenos, timp de 3 zile. • Monitorizați simptomele neurologice și aveți în vedere consultarea unui neurolog și a altor specialiști pentru evaluare ulterioară și management. • Aveți în vedere medicamente anticonvulsivante nesedative (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. • Furnizați tratament de susținere, care poate include terapie intensivă.

Abrevieri: Encefalopatia asociată celulelor imune efectoare (ICE).

a. Pe baza gradelor ICANS ale Societății americane de transplant și terapie celulară (ASTCT) 2019.

b. Managementul este stabilit de către cel mai sever eveniment, care nu este atribuibil niciunei alte cauze.

- c. Dacă pacientul poate fi trezit și este capabil de a efectua evaluarea Encefalopatiei asociate celulelor imune efectoare (ICE), evaluați:
Orientarea (orientarea cu privire la an, lună, oraș, spital=4 puncte); Numirea (numește 3 obiecte, de exemplu, indică ceasul, stiloul, nasturele=3 puncte); Urmarea comenzilor (de exemplu, „arătați-mi 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba”=1 punct); Scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard=1 punct); și Atenția (să numere înapoi de la 100 din 10 în 10=1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu este capabil să efectueze evaluarea ICE (Gradul 4 ICANS)=0 puncte.
- d. Neatribuibil niciunei alte cauze.
- e. Vezi Tabelul 5 pentru recomandări privind reluarea ELREXFIO după întârzieri ale dozei.
- f. Toate referirile la administrarea de dexametazonă înseamnă dexametazonă sau medicamente echivalente.

Tabelul 4. Acțiuni recomandate pentru alte reacții adverse

Reacții adverse	Gravitate	Acțiuni
Reacții adverse hematologice (vezi pct. 4.8)	Număr absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până când numărul absolut de neutrofile este de $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare.^b
	Neutropenie febrilă	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până când numărul absolut de neutrofile este de $1 \times 10^9/l$ sau mai mare și febra se remite.^b
	Hemoglobină mai mică de 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până când hemoglobina este de 8 g/dl sau mai mare.^b
	Număr de trombocite mai mic de 25 000/mcl Număr de trombocite între 25 000/mcl și 50 000/mcl cu sângerare	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până când numărul de trombocite este de 25 000/mcl sau mai mare și nu există nicio dovadă de sângerare.^b
Alte* reacții adverse non-hematologice ^a (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul până la recuperarea la gradul 1 sau mai mic sau la nivelul de la momentul inițial.^b • Opiți permanent tratamentul dacă nu apare recuperarea.

a. Pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului național de cancer (NCI-CTCAE), Versiunea 5.0.

b. Vezi Tabelul 5 pentru recomandări privind reluarea ELREXFIO după întârzieri ale dozelor (vezi pct. 4.2).

* Altele decât CRS și ICANS.

Reluarea ELREXFIO după întârzierea dozei

Dacă o doză este întârziată, tratamentul trebuie reluat pe baza recomandărilor enumerate în Tabelul 5 și tratamentul trebuie reluat în conformitate cu schema de administrare (vezi Tabelul 1).

Medicamentele anterioare tratamentului trebuie administrate așa cum este indicat în Tabelul 5.

Tabelul 5. Recomandări pentru reluarea tratamentului cu ELREXFIO după întârzierea dozelor

Ultima doză administrată	Durata întârzierii față de ultima doză administrată	Acțiune
Doza progresivă 1 (12 mg)	2 săptămâni sau mai puțin (≤ 14 zile)	Reluați cu doza progresivă 2 (32 mg). ^a Dacă este tolerată, creșteți până la 76 mg 4 zile mai târziu.
	Mai mult de 2 săptămâni (> 14 zile)	Reluați schema de administrare progresivă cu doza progresivă 1 (12 mg). ^a
Doza progresivă 2 (32 mg)	2 săptămâni sau mai puțin (≤ 14 zile)	Reluați 76 mg. ^a
	Mai mult de 2 săptămâni până la mai puțin sau egal cu 4 săptămâni (15 zile și ≤ 28 zile)	Reluați cu doza progresivă 2 (32 mg). ^a Dacă este tolerată, creșteți până la 76 mg 1 săptămână mai târziu.
	Mai mult de 4 săptămâni (> 28 zile)	Reluați schema de administrare progresivă cu doza progresivă 1 (12 mg). ^a
Orice doză completă de tratament (76 mg)	6 săptămâni sau mai puțin (≤ 42 zile)	Reluați 76 mg.
	Mai mult de 6 săptămâni până la mai puțin sau egal cu 12 săptămâni (43 zile până la ≤ 84 zile)	Reluați cu doza progresivă 2 (32 mg). ^a Dacă este tolerată, creșteți până la 76 mg 1 săptămână mai târziu.
	Mai mult de 12 săptămâni (> 84 zile)	Reluați schema de administrare progresivă cu doza progresivă 1 (12 mg). ^a

a. Administrați medicamentele de administrat înaintea tratamentului înainte de doza de ELREXFIO.

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, doza trebuie administrată cât de curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată pentru a menține intervalul de dozare așa cum este necesar (vezi Tabelul 1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata estimată a filtrării glomerulare [RFGe] > 30 mL/minut/1,73 m²). Sunt disponibile date limitate de la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală > 1 până la $1,5 \times$ LSN și orice AST, sau bilirubina totală \leq LSN și AST $>$ LSN, vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există date privind utilizarea relevantă a ELREXFIO la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu.

Mod de administrare

ELREXFIO este numai pentru administrare prin injecție subcutanată și trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doza necesară trebuie injectată în țesutul subcutanat al abdomenului (locul de injecție preferat). În mod alternativ, poate fi injectat în țesutul subcutanat al coapsei.

ELREXFIO nu trebuie injectat în zone unde pielea este roșie, învinețită, sensibilă, dură sau zone unde există cicatrici.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

La pacienții cărora li se administrează ELREXFIO poate apărea CRS, inclusiv reacții care pun viața în pericol sau letale. Semnele și simptomele clinice de CRS pot include, dar nu sunt limitate la febră, hipoxie, frisoane, hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee și valori serice crescute ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8).

Tratamentul trebuie inițiat în conformitate cu schema de administrare progresivă pentru a reduce riscul de CRS și pacienții trebuie monitorizați corespunzător după administrarea ELREXFIO. Medicamentele de administrat înaintea tratamentului trebuie administrate înainte de primele trei doze, pentru a reduce riscul de CRS (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite ajutor medical de urgență dacă apar semne sau simptome de CRS.

La primele semne de CRS, ELREXFIO trebuie oprit și pacienții trebuie evaluați imediat în vederea spitalizării. CRS trebuie gestionat în conformitate cu recomandările de la pct. 4.2 și trebuie avut în vedere managementul ulterior în conformitate cu reglementările locale. Trebuie administrat tratamentul de susținere pentru CRS (inclusiv, dar fără a se limita la agenți antipiretici, susținere cu fluide intravenoase, vasopresoare, IL-6 sau inhibitori ai receptorilor IL-6, oxigen suplimentar etc.) în mod corespunzător. Trebuie avute în vedere testările de laborator pentru monitorizarea coagulării intravasculare diseminate (CID), a parametrilor hematologici, precum și a funcțiilor pulmonare, cardiace renale și hepatice.

Toxicități neurologice, inclusiv ICANS

După tratamentul cu ELREXFIO pot apărea toxicități neurologice grave sau care pun viața în pericol, inclusiv ICANS (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului pentru depistarea semnelor și simptomelor de toxicități neurologice (de exemplu, scăderea nivelului de conștiență, convulsii și/sau slăbiciune motorie).

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite ajutor medical de urgență dacă apar semne și simptome de toxicități neurologice.

La primul semn de toxicitate neurologică, inclusiv ICANS, ELREXFIO trebuie întrerupt și trebuie avută în vedere evaluarea neurologică. Abordarea terapeutică generală pentru toxicitatea neurologică (de exemplu ICANS) este rezumată în Tabelul 3 (vezi pct. 4.2).

Din cauza potențialului pentru ICANS, pacienții trebuie să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să manevreze utilaje grele sau potențial periculoase în timpul schemei de administrare progresive și timp de 48 de ore după încheierea fiecăreia dintre cele 2 creșteri ale dozei precum și în eventualitatea debutului a oricăror simptome neurologice (vezi pct. 4.2 și 4.7).

Infecții

La pacienții cărora li se administrează ELREXFIO au fost raportate infecții severe, care pun viața în pericol sau letale (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu ELREXFIO au apărut infecții virale noi sau reactivate. În timpul tratamentului cu ELREXFIO a apărut, de asemenea, leucoencefalopatia progresivă multifocală (LPM).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție înainte de și în timpul tratamentului cu ELREXFIO și trebuie tratați în mod corespunzător. ELREXFIO trebuie întrerupt pe baza severității infecției, așa cum este indicat în Tabelul 4 pentru alte reacții adverse non-hematologice (vezi pct. 4.2).

În scop profilactic, trebuie administrare antimicrobiene (de exemplu, prevenția pneumoniei cu *pneumocystis jirovecii*) și antivirale (de exemplu, prevenția reactivării herpes zoster), în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 4.2).

Neutropenie

La pacienții cărora li se administrează ELREXFIO au fost raportate neutropenie și neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8).

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată la momentul inițial și periodic în timpul tratamentului. Tratamentul cu ELREXFIO trebuie întrerupt așa cum este indicat în Tabelul 4 (vezi pct. 4.2). Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de infecție. Tratamentul de susținere trebuie furnizat în conformitate cu reglementările locale.

Hipogamaglobulinemie

La pacienții cărora li se administrează ELREXFIO a fost raportată hipogamaglobulinemie (vezi pct. 4.8).

Concentrațiile de imunoglobuline trebuie monitorizate în timpul tratamentului. Trebuie avut în vedere tratamentul subcutanat sau intravenos cu imunoglobuline (i.v. cu Ig) dacă valorile IgG scad sub 400 mg/dl și pacienții trebuie tratați în conformitate cu reglementările locale, inclusiv prin precauții cu privire la infecții și administrarea profilactică de antimicrobiene.

Utilizarea concomitentă de vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu ELREXFIO nu a fost studiată. Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii în interval de 4 săptămâni înainte de prima doză, în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu ELREXFIO.

Eliberarea inițială de citokine asociată cu începerea tratamentului cu ELREXFIO poate suprima enzimele citocromului P450 (CYP). Este de așteptat ca cel mai mare risc de interacțiune să apară în timpul și până la 14 zile după schema de administrare progresivă ca și în timpul și până la 14 zile după un eveniment CRS. Pe parcursul acestei perioade, toxicitatea sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor trebuie monitorizate la pacienții care primesc concomitent substraturi CYP sensibile, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, ciclosporina, fenitoina, sirolimus și warfarina). Doza de medicament administrat concomitent trebuie ajustată după cum este necesar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția

Înainte de inițierea tratamentului cu ELREXFIO, trebuie verificată prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ELREXFIO și timp de 6 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu există date de la om sau de la animale pentru a evalua riscul utilizării elranatamab în timpul sarcinii. Se cunoaște faptul că imunoglobulina (IgG) umană traversează placenta după primul trimestru de sarcină. Pe baza mecanismelor de acțiune, elranatamab poate provoca vătămări fetale atunci când este administrat unei femei gravide și de aceea ELREXFIO nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.

ELREXFIO este asociat cu hipogamaglobulinemie, prin urmare, trebuie avută în vedere evaluarea nivelului imunoglobulinelor la copiii nou-născuți ai mamelor tratate cu ELREXFIO.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elranatamab este excretat în laptele uman sau în laptele animalelor, dacă afectează sugarii alăptați sau dacă afectează producția de lapte. Se cunoaște faptul că IgG umane sunt excretate în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc asupra sugarului alăptat și, de aceea, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu ELREXFIO și timp de 6 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul elranatamab asupra fertilității la om. Efectele elranatamab asupra fertilității masculine sau feminine nu au fost evaluate în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ELREXFIO are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza potențialului de dezvoltare a ICANS, pacienții cărora li se administrează ELREXFIO prezintă risc de scădere a nivelului de conștiență (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie instruiți să se abțină de la a conduce vehicule sau a manevra utilaje grele sau potențial periculoase pe parcursul și timp de 48 de ore după încheierea fiecăreia dintre cele 2 doze progresive și în eventualitatea debutului toxicității neurologice, până la remiterea oricăror simptome neurologice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt CRS (57,9%), anemie (54,1%), neutropenie (44,8%), fatigabilitate (44,3%), infecție a tractului respirator superior (38,8%), reacții la locul de injectare (38,3%), diaree (37,7%), pneumonie (37,2%), trombocitopenie (36,1%), limfopenie (30,1%), scăderea apetitului alimentar (26,8%), pirexie (27,3%), erupție cutanată tranzitorie (26,2%), artralgie (25,1%), hipokaliemie (23,0%), greață (21,3%) și piele uscată (21,3%).

Reacțiile adverse grave sunt pneumonia (30,6%), sepsisul (15,3%), CRS (12,6%), anemia (5,5%), infecția tractului respirator superior (4,9%), infecția tractului urinar (3,3%), neutropenia febrilă (2,7%), dispneea (2,2%) și pirexia (2,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 6 rezumă reacțiile adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat ELREXFIO în schema de administrare recomandată (N=183, inclusiv 64 de pacienți cu tratament anterior cu medicament anticorp conjugat [ADC] direcționat împotriva BCMA sau cu limfocite T cu receptor antigenic chimeric (CAR) [Cohorta suport B]. Durata mediană a tratamentului a fost de 4,1 (interval: 0,03 până la 20,3) luni. Datele de siguranță ale ELREXFIO au fost, de asemenea, evaluate la toți pacienții tratați (N=265), fără a fi identificate reacții adverse suplimentare.

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6. Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu ELREXFIO în studiul MagnetisMM-3 la doza recomandată

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență (Toate gradele)	N=183	
			Orice grad (%)	Gradul 3 sau 4 (%)
Infecții și infestări	Pneumonie ^a	Foarte frecvente	37,2	24,6
	Sepsis ^b	Foarte frecvente	18,0	12,6
	Infecție a tractului respirator superior	Foarte frecvente	38,8	5,5
	Infecție a tractului urinar	Foarte frecvente	12,6	4,4
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecvente	44,8	43,2
	Anemie	Foarte frecvente	54,1	42,6
	Trombocitopenie	Foarte frecvente	36,1	26,2
	Limfopenie	Foarte frecvente	30,1	27,9
	Leucopenie	Foarte frecvente	17,5	12,6
	Neutropenie febrilă	Frecvente	2,7	2,7
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindromul de eliberare de citokine	Foarte frecvente	57,9	0,5
	Hipogamaglobulinemie	Foarte frecvente	14,2	2,7

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență (Toate gradele)	N=183	
			Orice grad (%)	Gradul 3 sau 4 (%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului alimentar	Foarte frecvente	26,8	1,1
	Hipokaliemie	Foarte frecvente	23,0	8,7
	Hipofosfatemie	Frecvente	6,6	0,5
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică ^c	Foarte frecvente	15,8	1,1
	Cefalee	Foarte frecvente	19,1	0
	Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS)	Frecvente	3,3	1,1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvente	19,1	4,9
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	37,7	1,1
	Greutăți	Foarte frecvente	21,3	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^d	Foarte frecvente	26,2	0
	Piele uscată	Foarte frecvente	21,3	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente	25,1	1,6
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injecție	Foarte frecvente	38,3	0
	Pirexie	Foarte frecvente	27,3	3,3
	Fatigabilitate	Foarte frecvente	44,3	6,0
Investigații diagnostice	Creșterea valorii transaminazelor	Foarte frecvente	16,9	5,5

- Pneumonia include pneumonie, pneumonie cu COVID-19, aspergiloză bronhopulmonară, infecție bacteriană a tractului respirator inferior, infecție virală a tractului respirator inferior, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie adenovirală, pneumonie bacteriană, pneumonie cu citomegalovirus, pneumonie fungică, pneumonie gripală, pneumonie cu pseudomonas, pneumonie virală, pneumonie atipică, pneumonie cu coronavirus, pneumonie cu haemophilus, pneumonie pneumococică, pneumonie cu virusul sincițial respirator.
- Sepsis include sepsis, bacteriemie, bacteriemie legată de dispozitiv, sepsis legat de dispozitiv, bacteriemie cu escherichia, sepsis cu escherichia, sepsis cu klebsiella, sepsis cu pseudomonas, șoc septic, bacteriemie stafilococică, sepsis stafilococic, sepsis streptococic, urosepsis, bacteriemie cu campylobacter.
- Neuropatia periferică include neuropatia periferică senzitivă, parestezia, neuropatia periferică motor-senzitivă, disestezia, neuropatia periferică, neuropatia periferică motorie, sindromul Guillain-Barre, hipoestezia, nevralgia, polineuropatia.
- Erupție cutanată tranzitorie include dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, eritem, sindromul eritrodiesteziei palmo-plantare, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie pustulară, exantem simetric intertriginos și al zonelor de flexie legat de medicament, epidermoliză.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

CRS a apărut la 57,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat ELREXFIO conform schemei de dozare recomandate, cu CRS gradul 1 la 43,7%, gradul 2 la 13,7% și gradul 3 la 0,5% dintre pacienți. Majoritatea pacienților au prezentat CRS după doza progresivă 1 (43,2%) sau doza progresivă 2 (19,1%), cu 7,1% dintre pacienți prezentând CRS după prima doză completă de tratament și 1,6% dintre pacienți după o doză ulterioară. CRS recurent a apărut la 13,1% dintre pacienți. Perioada mediană până la debutul CRS a fost de 2 (interval: 1 până la 9) zile după cea mai recentă doză, cu o durată mediană de 2 (interval: 1 până la 19 zile) zile.

În rândul pacienților care au dezvoltat CRS, simptomele asociate au inclus febră (99,0%), hipotensiune arterială (21,0%) și hipoxie (11,4%), iar 33% au primit tocilizumab (sau siltuximab) și 15,1% au primit corticosteroizi pentru tratamentul CRS.

Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS)

ICANS a apărut la 3,3% dintre pacienți după tratamentul cu ELREXFIO conform schemei de administrare recomandate, cu ICANS de gradul 1 la 0,5%, de gradul 2 la 1,6% și gradul 3 la 1,1% dintre pacienți. Majoritatea pacienților au avut ICANS după doza progresivă 1 (2,7%), 1 (0,5%) pacient a avut ICANS după doza progresivă 2 și 1 (0,5%) pacient a avut ICANS după o doză ulterioară. ICANS recurent a apărut la 1,1% dintre pacienți. Perioada mediană până la debut a fost de 3 (interval: 1 până la 4) zile după cea mai recentă doză, cu o durată mediană de 2 (interval: 1 până la 18) zile.

Declanșarea ICANS poate fi concomitentă cu CRS, poate fi după rezolvarea CRS sau în absența CRS. Cele mai frecvente simptome ale ICANS au inclus un nivel scăzut al stării de conștiență și scoruri ale Encefalopatiei asociate celulelor imune efectoare (ICE) de gradul 1 sau gradul 2 (vezi Tabelul 3). În rândul pacienților care au dezvoltat ICANS, 66,7% au primit corticosteroizi, 33,3% au primit tocilizumab (sau siltuximab), 33,3% au primit levetiracetam și 16,7% au primit anakinra pentru tratamentul ICANS.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu a existat nicio experiență cu supradozajul în studiile clinice. Doza maximă tolerată de elranatamab nu a fost stabilită. În studiile clinice, au fost administrate doze de până la 76 mg, o dată pe săptămână.

Tratament

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse, iar tratamentul de susținere corespunzător trebuie instituit imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali și conjugate medicament anticorp, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Elranatamab este un anticorp bispecific care implică limfocitele T, care se leagă de CD3-epsilon pe limfocitele T și de antigenul de maturare al limfocitelor B (BMCA) pe celulele plasmatiche, plasmablaști și celulele mielomului multiplu. Legarea elranatamab de BMCA pe celulele tumorale și de CD3 de pe limfocitele T este independentă de specificitatea receptorului limfocitelor T native (TCR) sau de dependența de moleculele de clasa 1 ale complexului major de histocompatibilitate (CMH). Elranatamab a activat limfocitele T, a condus la eliberarea de citokine proinflamatorii și a dus la liza celulară în mielomul multiplu.

Efecte farmacodinamice

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu elranatamab la doza recomandată, anticorpii anti-medicament (AAM) au fost detectați la 8,3% dintre participanți. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței; totuși, datele sunt în continuare limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Mielomul multiplu recidivat sau refractar

Eficacitatea ELREXFIO în monoterapie a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un studiu de fază 2, în regim deschis, non-randomizat, multicentric (MagnetisMM-3). Studiul a inclus pacienți care au fost refractari la cel puțin un inhibitor de proteazom (IP), un medicament imunomodulator (IMiD) și un anticorp monoclonal anti-CD38. MagnetisMM-3 a inclus 123 pacienți neexpuși la tratament anterior direcționat împotriva BCMA (Cohorta pivot A). Pacienții au avut boală măsurabilă conform criteriilor Grupului de lucru internațional pentru mielom (IMWG) la înrolare. Studiul a inclus pacienți cu un scor ECOG de ≤ 2 , cu funcții adecvate la momentul inițial ale măduvei osoase (număr absolut de neutrofile $\geq 1,0 \times 10^9/l$, număr de trombocite $\geq 25 \times 10^9/l$, valoarea hemoglobinei ≥ 8 g/dl), renale (CrCL ≥ 30 ml/min) și hepatice [aspartat aminotransferaza (AST) și alanin transaminaza (ALT) $\leq 2,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN), bilirubina totală $\leq 2 \times$ LSN], și fracția de ejeție a ventriculului stâng $\geq 40\%$. Pacienții cu mielom multiplu asimptomatic, leucemie activă cu celule plasmatică, amiloidoză, POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, tulburări ale celulelor plasmatică monoclonale, modificări ale pielii), transplant de celule stem în interval de 12 săptămâni înainte de înrolare, infecții active, ori neuropatii și boală cardiovasculară semnificative clinic au fost excluși din studiu.

Pacienților li s-a administrat subcutanat ELREXFIO cu doze progresive de 12 mg în ziua 1 și 32 mg în ziua 4 de tratament, urmate de prima doză completă de tratament de ELREXFIO (76 mg) în ziua 8 de tratament. Ulterior, pacienții au primit 76 mg o dată pe săptămână. După 24 de săptămâni, la pacienții care au obținut o categorie de răspuns IMWG de răspuns parțial sau mai bine, cu răspuns care persistă timp de cel puțin 2 luni, intervalul de dozare a fost modificat de la o dată pe săptămână la o dată la 2 săptămâni (vezi pct. 4.2).

În rândul celor 123 de pacienți tratați în cohorta pivot A, vârsta medie a fost de 68 (interval: 36 până la 89) ani, cu 19,5% dintre pacienți având vârsta de ≥ 75 ani. 44,7% au fost femei; 58,5% au fost albi, 13,0% au fost asiatici, 8,9% au fost hispanici/latino și 7,3% au fost negri. Stadiul bolii (R-ISS) la intrarea în studiu a fost de 22,8% în Stadiul I, 55,3% în Stadiul II și de 15,4% în Stadiul III. Timpul median de la diagnosticul inițial de mielom multiplu până la înrolare a fost de 72,9 (interval: 16 până la 228) luni. Pacienții au primit în medie 5 linii anterioare de tratament (interval: 2 până la 22); cu 96,0% care au primit ≥ 3 linii anterioare de tratament. 96,7% au fost refractari la trei clase și 95,9% au fost refractari la ultima lor linie de tratament. 68,3% au primit anterior transplant de celule stem autolog și 5,7% au primit anterior transplant de celule stem alogen. Analize de citogenetică cu risc crescut [t(4;14), t(14;16) sau del(17p)] au fost prezente la 25,2% dintre pacienți. 31,7% dintre pacienți au avut boală extramedulară [prezența oricărui plasmocitom (extramedular și/sau paramedular) cu o componentă de țesuturi moi] prin Evaluarea centrală independentă „în orb” (Blinded Independent Central Review – BICR) la momentul inițial.

Rezultatele privind eficacitatea s-au bazat pe rata răspunsului și durata răspunsului (DR), așa cum au fost evaluate de BICR pe baza criteriilor IMWG. Rezultatele de eficacitate din Cohorta pivot A sunt prezentate în Tabelul 7. Monitorizarea medie (interval) de la doza inițială pentru cei care au prezentat răspuns a fost de 15,2 (2,4, 24,2) luni.

Tabelul 7. Rezultatele privind eficacitatea în studiul MagnetisMM-3 în Cohorta pivot A

	Pacienții neexpuși la tratamentul direcționat împotriva BCMA (Cohorta pivot A)
	Toți cei tratați (N=123)
Rata răspunsului obiectiv (RRO: RCs+RC+RPFB+RP), n (%) (Î 95%)	75 (61,0%) (51,8, 69,6)
Răspuns complet stringent (RCs)	19 (15,4%)
Răspuns complet (RC)	25 (20,3%)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB)	25 (20,3%)
Răspuns parțial (RP)	6 (4,9%)
Rata de răspuns complet (RCs+RC), n (%) (Î 95%)	44 (35,8%) (27,3, 44,9)
Timpul până la primul răspuns (luni)	
Număr de pacienți cu răspuns	75
Mediană	1,22
Interval	(0,9, 7,4)
Durata răspunsului (DR) (luni)	
Număr de pacienți cu răspuns	75
Mediana (Î 95%)	NE (NE, NE)
Rata la 6 luni (Î 95%)	89,1 (79,5, 94,4)
Rata la 9 luni (Î 95%)	80,7 (69,5, 88,1)
Rata la 12 luni (Î 95%)	74,3 (62,3, 83,0)
Rata la 15 luni (Î 95%)	70,8 (58,2, 80,2)
Rata de negativitate pentru BMR^a la pacienții care obțin RC sau RCs și sunt evaluabili pentru BMR (29 dintre cei 44 de pacienți care au atins RC/RCs au fost evaluabili pentru BMR) n (%) Î 95% (%)	26 (89,7%) (72,7, 97,8)

Abrevieri: Î=interval de încredere; NE=nu se poate estima, BMR=boală minimă reziduală.

a. Prin pragul 10^{-5} , testul clonoSEQ de secvențiere de nouă generație (biotehnologii adaptive).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ELREXFIO la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacologici sunt prezentați ca media geometrică (coeficient de variație [CV]%) pentru elranatamab nelegat, cu excepția situației în care se specifică altfel. C_{max} și ASC_{tau} pentru elranatamab după prima doză subcutanată a crescut într-o manieră proporțională cu doza pe parcursul intervalului de doză evaluat prin administrare subcutanată (~ 6 până la 76 mg). Rata medie de acumulare după 24 de săptămâni de dozare săptămânală față de prima doză subcutanată de elranatamab 76 mg pentru C_{max} și ASC_{tau} a fost de 6,6 și respectiv de 11,2 ori mai mare. C_{avg} , C_{max} , și C_{trough} prevăzute pentru elranatamab sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Parametri farmacocinetici prevăzuți pentru elranatamab după dozele recomandate

Moment de timp	Parametri		
	C _{avg} (μ g/ml)	C _{max} (μ g/ml)	C _{trough} (μ g/ml)
Sfârșitul dozei săptămânale (săptămâna 24)	32,7 (49%)	33,6 (48%)	31,2 (50%)
Starea de echilibru (administrare o dată la două săptămâni) ^{a,b}	18,4 (57%)	20,1 (55%)	15,9 (64%)

a. La pacienții care au obținut un răspuns.

b. Expunerea la elranatamab în starea de echilibru cu administrare o dată la două săptămâni este aproximată în săptămâna 48.

Absorbție

Media prevăzută a biodisponibilității elranatamab a fost de 56,2% la administrarea subcutanată. T_{max} median după administrarea SC a elranatamab în cadrul tuturor concentrațiilor de doză a variat de la 3 până la 7 zile.

Distribuție

Pe baza modelului de farmacocinetică populațională, volumul mediu prevăzut de distribuție al elranatamab nelegat a fost de 4,78 l, 69% (CV) pentru compartimentul central și 2,83 l pentru compartimentul periferic.

Eliminare

Media geometrică a timpului de înjumătățire prevăzut pentru elranatamab este de 22, 64% (CV) zile la săptămâna 24 după doze de 76 mg săptămânal. Pe baza modelului de farmacocinetică populațională, clearance-ul mediu prevăzut pentru elranatamab a fost de 0,324 l/zi, 69% (CV).

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe relevante în farmacocinetica elranatamab pe baza vârstei (36 până la 89 ani), sexului (167 bărbați, 154 femei), rasei (193 albă, 49 asiatică, 29 neagră) și greutateii corporale (37 până la 160 kg).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu elranatamab la pacienții cu insuficiență renală. Rezultatele analizei farmacocinetice populaționale indică faptul că insuficiența renală ușoară ($60 \text{ ml/minut}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 90 \text{ ml/minut}/1,73 \text{ m}^2$) sau insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/minut}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 60 \text{ ml/minut}/1,73 \text{ m}^2$) nu au influențat semnificativ farmacocinetica elranatamab. Sunt disponibile date limitate de la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe mai mică de $30 \text{ ml/minut}/1,73 \text{ m}^2$).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii cu elranatamab la pacienții cu insuficiență hepatică. Rezultatele analizei farmacocinetice populaționale indică faptul că insuficiența hepatică ușoară (bilirubina totală > 1 până la $1,5 \times \text{LSN}$ și orice AST sau bilirubina totală $\leq \text{LSN}$ și AST $> \text{LSN}$) nu au influențat semnificativ farmacocinetica elranatamab. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5$ până la $3,0 \times \text{LSN}$ și orice AST) sau severă (bilirubina totală $> 3,0 \times \text{LSN}$ și orice AST).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua potențialul carcinogen sau genotoxic al

elranatamab.

Toxicologie reproductivă și fertilitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele elranatamab asupra fertilității sau reproducerii și dezvoltării fetale.

Într-un studiu de toxicitate după doze repetate, cu durata de 13 săptămâni, efectuat la maimuță cynomolgus matură sexual, nu au existat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine sau feminine după administrare subcutanată de doze de până la 6 mg/kg/săptămână (de aproximativ 6,5 ori doza maximă recomandată la om, pe baza expunerii ASC).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

Seringă pregătită

Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore, la temperaturi de 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, exceptând situația în care metoda de deschidere exclude riscul de contaminare bacteriană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare pentru utilizare și condițiile anterioare utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă

1,1 ml soluție într-un flacon (sticlă tip 1) cu un capac (cauciuc butilic) și un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off care conține 44 mg de elranatamab.

Ambalaj cu 1 flacon.

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă

1,9 ml soluție într-un flacon (sticlă tip 1) cu un capac (cauciuc butilic) și un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off care conține 76 mg de elranatamab.

Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă este furnizat ca soluție gata de utilizare care nu necesită diluare înainte de utilizare. Nu agitați.

ELREXFIO este o soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la maro deschis. Soluția nu trebuie administrată dacă este decolorată sau dacă conține particule.

Pentru prepararea și administrarea ELREXFIO trebuie utilizată o tehnică aseptică.

Instrucțiuni de preparare

Flacoanele de ELREXFIO 40 mg/l soluție injectabilă sunt de unică folosință.

ELREXFIO trebuie să fie preparat urmând instrucțiunile de mai jos (vezi Tabelul 9) în funcție de doza necesară. Se sugerează utilizarea unui flacon cu doză unică de 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) pentru fiecare dintre dozele progresive.

Tabelul 9. Instrucțiuni de preparare pentru ELREXFIO

Doza necesară	Volumul dozei
12 mg (doza progresivă 1)	0,3 ml
32 mg (doza progresivă 2)	0,8 ml
76 mg (doza completă de tratament)	1,9 ml

Odată înțepat, flaconul și seringă de dozare trebuie utilizate imediat. Dacă seringă de dozare preparată nu este utilizată imediat, păstrați seringă la temperaturi între 2°C până la 30°C timp de maximum 24 de ore.

Eliminare

Flaconul și orice conținut rămas trebuie eliminate după o unică utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1770/001

EU/1/23/1770/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV
10 Hoge Wei
1930 Zaventem
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru unde ELREXFIO este pus pe piață, toți pacienții/îngrijitorii acestora care este de așteptat să utilizeze elranatamab au acces la/au primit Cardul de avertizare a pacientului care îi va informa și le va explica pacienților despre riscurile de CRS și toxicități neurologice, inclusiv ICANS. Cardul de avertizare a pacientului include, de asemenea, un mesaj de atenționare pentru profesionistul din domeniul sănătății care tratează pacientul despre faptul că pacientului i se administrează elranatamab.

Cardul de avertizare a pacientului va conține următoarele elemente cheie:

- O descriere a simptomelor și semnelor cheie ale CRS și ICANS
- O reamintire a faptului că trebuie să rămână în apropierea unei unități medicale și să fie monitorizați zilnic pentru semne și simptome timp de 48 de ore după administrarea primelor 2 doze progresive
- O descriere a momentului când trebuie să solicite asistență medicală de urgență din partea profesionistului din domeniul sănătății sau să solicite ajutor medical de urgență, dacă apar semne sau simptome de CRS sau ICANS
- Datele de contact ale medicului prescriptor

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța elranatamab indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului C1071005, un studiu randomizat de fază 3 cu elranatamab în monoterapie și elranatamab + daratumumab versus daratumumab + pomalidomidă + dexametazonă la participanții cu mielom multiplu refractar/recidivat care au primit cel puțin o linie anterioară de tratament, inclusiv lenalidomidă și un IP.	Iunie 2027
Pentru a caracteriza mai departe durata răspunsului și siguranța pe termen lung la subiecții cu mielom multiplu care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38, DAPP trebuie să depună raportul final al studiului C1071003, un studiu de fază 2, în regim deschis, multicentric, non-randomizat cu elranatamab monoterapie la participanți cu MM care sunt refractari la cel puțin un IP, un ImiD, și un Ab anti-CD38.	Martie 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (44 mg/1,1 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă
elranatamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 1,1 ml conține elranatamab 44 mg (40 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: edetat disodic, L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon (44 mg/1,1 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1770/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (44 mg/1,1 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ELREXFIO 40 mg/ml injecție
elranatamab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

44 mg/1,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (76 mg/1,9 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă
elranatamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 1,9 ml conține elranatamab 76 mg (40 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: edetat disodic, L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon (76 mg/1,9 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1770/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (76 mg/1,9 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ELREXFIO 40 mg/ml injecție
elranatamab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

76 mg/1,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă elranatamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ELREXFIO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ELREXFIO
3. Cum se administrează ELREXFIO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ELREXFIO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ELREXFIO și pentru ce se utilizează

ELREXFIO este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă „elranatamab”. Este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu un tip de cancer al măduvei osoase numit mielom multiplu.

Este utilizat ca atare la pacienții al căror cancer a revenit (a recidivat) și a încetat să răspundă la tratamentele anterioare (refractar), care au primit cel puțin alte trei tipuri de tratamente și al căror cancer s-a agravat de când au primit ultimul tratament.

Cum acționează ELREXFIO

ELREXFIO este un anticorp, un tip de proteină care a fost creat pentru a recunoaște și a se atașa de ținte specifice din corpul dumneavoastră. ELREXFIO țintește antigenul de maturare al limfocitelor B (BCMA), care se găsește pe celulele canceroase din mielomul multiplu și clasa de diferențiere 3 (CD3), care se găsește pe limfocitele T, un anumit tip de globule albe din sânge, ce fac parte din sistemul dumneavoastră imunitar. Acest medicament acționează prin atașarea de aceste ținte și, acționând astfel, leagă celulele canceroase și limfocite T împreună. Acest lucru ajută sistemul dumneavoastră imunitar să distrugă celulele canceroase din mielomul multiplu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ELREXFIO

ELREXFIO nu trebuie să vă fie administrat

Dacă sunteți alergic la elranatamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra ELREXFIO.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale despre toate problemele dumneavoastră medicale înainte de a vi se administra ELREXFIO, inclusiv dacă ați avut vreo infecție recentă.

Fiți atent la reacțiile adverse grave.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare din următoarele:

- Semnele unei afecțiuni cunoscute ca „sindromul de eliberare de citokine” (CRS). CRS este o reacție imună gravă cu simptomele unei infecții, cum sunt febră, dificultate la respirație, frisoane, dureri de cap, hipotensiune arterială, bătăi rapide ale inimii, senzație de amețeală și concentrații crescute ale enzimelor ficatului din sânge.
- Efecte asupra sistemului nervos. Simptomele includ senzație de confuzie, senzație de conștiență scăzută sau prezența de dificultăți de vorbire sau de scriere. Unele dintre acestea pot să fie semne ale unei reacții imune severe numită „sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune” (ICANS).
- Semnele și simptomele unei infecții, cum sunt febră, frisoane, fatigabilitate sau dificultate la respirație.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre semnele și simptomele de mai sus.

ELREXFIO și vaccinurile

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra ELREXFIO dacă ați fost vaccinat recent sau urmează să vă vaccinați.

Nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu virusuri vii în interval de patru săptămâni înainte de prima doză de ELREXFIO, în timp ce sunteți tratat cu ELREXFIO și timp de cel puțin patru săptămâni după oprirea tratamentului cu ELREXFIO.

Analize și controale

Înainte de a vi se administra ELREXFIO, medicul dumneavoastră va verifica numărul globulelor din sângele dumneavoastră pentru a căuta semne de infecție. Dacă aveți orice infecție, aceasta va fi tratată înainte de a se iniția tratamentul cu ELREXFIO. Medicul dumneavoastră va verifica, de asemenea, dacă sunteți gravidă sau alăptați.

În timpul tratamentului cu ELREXFIO, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru reacții adverse. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne și simptome de CRS și ICANS timp de 48 de ore după fiecare dintre primele două doze de ELREXFIO. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va verifica regulat numărul globulelor din sânge, deoarece numărul globulelor din sânge și alte componente ale sângelui pot scădea.

Copii și adolescenți

ELREXFIO nu este destinat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu este cunoscut în ce mod îi poate afecta acest medicament.

ELREXFIO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (de exemplu, ciclosporină, fenitoină, sirolimus și warfarină). Aici sunt incluse medicamentele pe care le puteți obține fără prescripție medicală și medicamentele din plante.

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște dacă ELREXFIO afectează un copil nenăscut sau dacă trece în laptele matern.

Sarcina – informații pentru femei

ELREXFIO nu este recomandat în timpul sarcinii.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra ELREXFIO dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă puteți rămâne gravidă, medicul dumneavoastră trebuie să facă un test de sarcină înainte de a începe tratamentul.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Contracepția

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu ELREXFIO.

Alăptarea

Nu ar trebui să alăptați în timpul tratamentului și timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu ELREXFIO.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se pot simți oboseite, amețite sau confuze în timp ce primesc ELREXFIO. Nu conduceți vehicule, nu folosiți ustensile și nu manevrați utilaje timp de cel puțin 48 de ore după fiecare din cele 2 doze progresive ori până când simptomele se ameliorează, sau așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră.

ELREXFIO conține sodiu

ELREXFIO conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează ELREXFIO

Cât de mult se administrează

Trebuie să primiți ELREXFIO sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul cancerului. Doza recomandată de ELREXFIO este de 76 mg, dar primele 2 doze vor fi mai scăzute.

ELREXFIO se administrează după cum urmează:

- Vi se va administra doza progresivă 1 de 12 mg în ziua 1 din săptămâna 1.
- Vi se va administra apoi doza progresivă 2 de 32 mg în ziua 4 din săptămâna 1.
- Din săptămâna 2 până în săptămâna 24 (ziua 1), vi se va administra o doză completă de tratament de 76 mg o dată pe săptămână, cât timp obțineți beneficii de pe urma ELREXFIO.
- Începând din săptămâna 25, medicul dumneavoastră vă poate schimba tratamentul de la o dată pe săptămână la o dată la două săptămâni, atâta timp cât cancerul de care suferiți a răspuns la tratamentul cu ELREXFIO.

Trebuie să rămâneți aproape de o unitate medicală timp de 48 de ore după fiecare dintre primele două doze progresive, în cazul în care aveți reacții adverse. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru reacții adverse timp de 48 de ore după fiecare dintre primele două doze.

Cum se administrează medicamentul

ELREXFIO vă va fi întotdeauna administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, ca injecție sub piele (subcutanat). Se administrează în zona stomacului sau a coapsei.

Este posibil să aveți o reacție la locul de injectare, inclusiv roșeață a pielii, durere, umflare, învinețire, erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau sângerare. Aceste efecte sunt de obicei ușoare și se rezolvă de la sine fără să fie nevoie de niciun tratament suplimentar.

Alte medicamente administrate în timpul tratamentului cu ELREXFIO

Vi se vor administra medicamente cu o oră înainte de fiecare din primele dumneavoastră trei doze de ELREXFIO. Acestea ajută la scăderea riscului de reacții adverse, cum este sindromul de eliberare de citokine (vezi pct. 4). Aceste medicamente pot include:

- Medicamente pentru a reduce riscul de febră (cum este paracetamol)
- Medicamente pentru a reduce riscul de inflamație (corticosteroizi)
- Medicamente pentru a reduce riscul unei reacții alergice (antihistaminice cum este difenilhidramina)

De asemenea, vi se pot administra aceste medicamente pentru dozele ulterioare de ELREXFIO pe baza oricăror simptome pe care le aveți după ce luați ELREXFIO.

De asemenea, vi se pot administra și alte medicamente pe baza oricăror simptome pe care le prezentați sau a antecedentelor dumneavoastră medicale.

Dacă vi se administrează mai mult ELREXFIO decât trebuie

Acest medicament vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. În eventualitatea puțin probabilă în care vi se va administra o cantitate prea mare (o supradoză), medicul dumneavoastră vă va consulta pentru reacții adverse.

Dacă uitați o programare pentru administrarea ELREXFIO

Este foarte important să mergeți la toate programările pentru a vă asigura că tratamentul dumneavoastră funcționează. Dacă ratați o programare, faceți o programare nouă cât de curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, care pot fi severe și pot fi letale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Sindromul de eliberare de citokine, o reacție imună gravă, care poate provoca febră, dificultate de respirație, frisoane, amețală sau confuzie, bătăi rapide ale inimii, nivel crescut al enzimelor ficatului în sângele dumneavoastră;
- Concentrații scăzute ale neutrofilelor (un tip de globule albe din sânge care luptă împotriva infecției; neutropenie);
- Concentrații scăzute ale anticorpilor numiți „imunoglobuline” în sânge (hipogamaglobulinemie), care pot favoriza apariția infecțiilor;
- Infecție, care poate include febră, frisoane, oboseală sau scurtarea respirației.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS), o reacție imună gravă care poate provoca efecte asupra sistemului nervos. Unele dintre simptome sunt:
 - Senzație de confuzie
 - Senzație de lipsă de conștiență
 - Prezența dificultăților de vorbire sau de scriere

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Concentrații scăzute de globule roșii din sânge (anemie)
- Senzație de oboseală sau slăbiciune
- Infecție a nasului și gâtului (infecție a tractului respirator superior)
- Reacții la sau în apropierea locului de injectare, inclusiv roșeață a pielii, mâncărime, umflare, durere, învinețire, erupție trecătoare pe piele sau sângerare
- Diaree
- Infecție a plămânilor (pneumonie)
- Concentrații scăzute ale trombocitelor din sânge (celule care ajută la coagularea sângelui; trombocitopenie)
- Concentrații scăzute ale unui tip de limfocite, un tip de globule albe din sânge (limfopenie)
- Febră (pirexie)
- Scăderea apetitului alimentar
- Erupție trecătoare pe piele
- Piele uscată
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Concentrații scăzute ale potasiului din sânge (hipokaliemie)
- Senzație de rău (greață)
- Cefalee
- Dificultate la respirație (dispnee)
- Infecții severe în corp (sepsis)
- Număr scăzut de globule albe din sânge (leucopenie)
- Concentrații crescute ale enzimelor hepatice din sânge (nivel crescut al transaminazelor)
- Vătămare a nervilor de la nivelul picioarelor și/sau brațelor care poate provoca furnicături, amorțeală, durere sau pierderea sensibilității (neuropatie periferică)
- Infecție a părților din organism care colectează și elimină urina (infecție a tractului urinar)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Concentrații scăzute ale fosfaților din sânge (hipofosfatemie)
- Număr scăzut al neutrofilelor din sânge, combinat cu febră (neutropenie febrilă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ELREXFIO

ELREXFIO va fi păstrat la spital sau la clinică de către medicul dumneavoastră.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Siringa pregătită poate să fie păstrată timp de 24 de ore la temperaturi de până la 30°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați decolorare sau alte semne vizibile de deteriorare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ELREXFIO

- Substanța activă este elranatamab. ELREXFIO este furnizat în două mărimi de ambalaj diferite:
 - Un flacon de 1,1 ml conține elranatamab 44 mg (40 mg/ml).
 - Un flacon de 1,9 ml conține elranatamab 76 mg (40 mg/ml).

Celelalte componente sunt edetat disodic, L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile (vezi secțiunea „ELREXFIO conține sodiu” de la pct. 2).

Cum arată ELREXFIO și conținutul ambalajului

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă (injecție) este un lichid incolor până la maro deschis. ELREXFIO este disponibil în două concentrații. Fiecare cutie conține 1 flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă este furnizat ca soluție gata de utilizare care nu necesită diluare înainte de utilizare. Nu agitați.

ELREXFIO este o soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la maro deschis. Soluția nu trebuie administrată dacă este decolorată sau dacă conține particule.

Pentru prepararea și administrarea ELREXFIO trebuie utilizată o tehnică aseptică.

Instrucțiuni de preparare

Flacoanele de ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă sunt de unică folosință.

ELREXFIO trebuie să fie preparat urmând instrucțiunile de mai jos (vezi Tabelul 1) în funcție de doza necesară. Se sugerează utilizarea unui flacon cu doză unică de 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) pentru fiecare dintre cele două doze progresive.

Tabelul 1. Instrucțiuni de preparare pentru ELREXFIO

Doza necesară	Volumul dozei
12 mg (doza progresivă 1)	0,3 ml
32 mg (doza progresivă 2)	0,8 ml
76 mg (doza completă de tratament)	1,9 ml

Odată înțepat, flaconul și seringă de dozare trebuie utilizate imediat. Dacă seringă de dozare preparată nu este utilizată imediat, păstrați seringă la temperaturi între 2°C până la 30°C timp de maximum 24 de ore.

Instrucțiuni de administrare

ELREXFIO este numai pentru administrare subcutanată și trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doza necesară de ELREXFIO trebuie injectată în țesutul subcutanat al abdomenului (locul de injectare preferat). În mod alternativ, ELREXFIO poate fi injectat în țesutul subcutanat din alte locuri de pe coapsă.

ELREXFIO pentru injecție subcutanată nu trebuie injectat în zone unde pielea este roșie, învinețită, sensibilă, dură sau în zone unde sunt cicatrici.

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Eliminare

Flaconul și orice conținut rămas trebuie eliminate după o unică utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.