

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 44 mg elranatamab i 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 76 mg elranatamab i 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab är en bispecifik IgG2-kappa-antikropp som erhålls från två monoklonala antikroppar. Elranatamab framställs med hjälp av två rekombinanta CHO-cellinjer (ovarialcellinjer från kinesisk hamster).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar till svagt opaliserande, färglös till svagt brunaktig lösning, pH 5,8 och en osmolaritet på cirka 301 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ELREXFIO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

ELREXFIO ska administreras som en subkutan injektion av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat utbildning och lämplig medicinsk utrustning för att hantera allvarliga reaktioner, inklusive cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) (se avsnitt 4.4).

Innan behandlingen inleds ska fullständig blodstatus kontrolleras. Eventuella aktiva infektioner och/eller graviditet hos fertila kvinnor ska uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Dosering

Rekommenderat doseringsschema

Rekommenderad dosering är upptrappningsdoser på 12 mg dag 1 och 32 mg dag 4, följt av en full behandlingsdos på 76 mg per vecka från vecka 2 till vecka 24 (se tabell 1).

För patienter som har fått minst 24 veckors behandling och har uppnått svar på behandlingen, ska doseringsintervallet övergå till behandling varannan vecka.

ELREXFIO ska administreras i enlighet med upptrappningsschemat i tabell 1 för att minska förekomst och svårighetsgrad av CRS och ICANS. På grund av risken för CRS och ICANS ska patienter övervakas med avseende på tecken och symtom i 48 timmar efter administrering av var och en av de båda upptrappningsdoserna, och de ska instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning (se avsnitt 4.4).

Tabell 1. Doseringsschema för ELREXFIO

| Doseringsschema | Vecka/dag | Dos | |
|--|-------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Upptrappningsdosering ^{a,b} | Vecka 1: dag 1 | Upptrappningsdos 1 | 12 mg |
| | Vecka 1: dag 4 | Upptrappningsdos 2 | 32 mg |
| Veckodosering ^{a,c,d} | Vecka 2-24: dag 1 | Full behandlingsdos | 76 mg en gång i veckan |
| Dosering varannan vecka ^{d,e} | Vecka 25 och framåt: dag 1 | Full behandlingsdos | 76 mg en gång varannan vecka |

a. Förbehandlingsläkemedlen ska administreras före de tre första doserna av ELREXFIO.

b. Det ska gå minst 2 dagar mellan upptrappningsdos 1 (12 mg) och upptrappningsdos 2 (32 mg).

c. Det ska gå minst 3 dagar mellan upptrappningsdos 2 (32 mg) och den första fulla behandlingsdosen (76 mg).

d. Det ska gå minst 6 dagar mellan doserna.

e. För patienter som har uppnått svar på behandlingen.

Obs! Se tabell 5 för rekommendationer om hur behandlingen med ELREXFIO återupptas efter dosfördröjningar.

Rekommenderade förbehandlingsläkemedel (premedicinering)

Följande förbehandlingsläkemedel ska administreras ungefär 1 timme före de tre första doserna av ELREXFIO, vilket inkluderar upptrappningsdos 1, upptrappningsdos 2 och den första fulla behandlingsdosen enligt beskrivning i tabell 1 för att minska risken för CRS (se avsnitt 4.4):

- paracetamol 500 mg oralt (eller motsvarande)
- dexametason 20 mg oralt eller intravenöst (eller motsvarande)
- difenhydramin 25 mg oralt (eller motsvarande).

Profylaktiska antimikrobiella och antivirala läkemedel ska övervägas enligt vårdinrättningens lokala riktlinjer (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringar baserat på toxicitet

Dosminskningar av ELREXFIO rekommenderas inte. Dosfördröjningar kan behövas för att hantera toxiciteter (se avsnitt 4.4).

Rekommenderade åtgärder vid biverkningarna CRS respektive ICANS finns i tabell 2 och 3.

Rekommenderade åtgärder vid andra biverkningar finns i tabell 4.

Cytokinfriättningssyndrom (CRS)

CRS ska identifieras utifrån den kliniska bilden (se avsnitt 4.4). Patienten ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni. Understödjande behandling för CRS ska ges efter behov (inklusive men inte begränsat till antipyretiska medel, understödjande intravenös vätsketillförsel, vasopressorer, IL-6-hämmare eller IL-6-receptorhämmare, kompletterande syre osv.) Laboratorietester för övervakning av DIC (disseminerad intravasal koagulation), hematologiska parametrar samt lung-, hjärt-, njur- och leverfunktion ska övervägas.

Tabell 2. Rekommendationer för hantering av CRS

| Grad ^a | Aktuella symtom | Åtgärder |
|-----------------------------|---|---|
| Grad 1 | Temperatur ≥ 38 °C ^b | <ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med behandlingen tills CRS går över.^c • Ge stödjande behandling. |
| Grad 2 | Temperatur ≥ 38 °C med antingen: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotoni som svarar på vätska och som inte kräver vasopressorer och/eller • Syrgasbehov via näsgrimma med lågt flöde^d eller öppen syrgasmask | <ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med behandlingen tills CRS går över.^c • Ge stödjande behandling. • Övervaka patienten dagligen i 48 timmar efter nästa dos av ELREXFIO. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning. |
| Grad 3 (första förekomsten) | Temperatur ≥ 38 °C med antingen: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin och/eller • Syrgasbehov via näsgrimma med högt flöde^d, ansiktsmask, reservoarmask eller Venturimask | <ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med behandlingen tills CRS går över.^c • Ge stödjande behandling, vilken kan inkludera intensivvård. • Administrera förbehandlingsläkemedel före nästa dos av ELREXFIO. • Övervaka patienten dagligen i 48 timmar efter nästa dos av ELREXFIO. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning. |
| Grad 3 (återkommande) | Temperatur ≥ 38 °C med antingen: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin och/eller • Syrgasbehov via näsgrimma med högt flöde^d, ansiktsmask, reservoarmask eller Venturimask | <ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut behandlingen permanent. • Ge stödjande behandling, vilken kan inkludera intensivvård. |
| Grad 4 | Temperatur ≥ 38 °C med antingen: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin) och/eller • Syrgasbehov med positivt tryck (t.ex. CPAP [continuous positive airway pressure], BiPAP [bilevel positive airway pressure], intubering och mekanisk ventilation) | <ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut behandlingen permanent. • Ge stödjande behandling, vilken kan inkludera intensivvård. |

a. Baserat på ASTCT:s (American society for transplantation and cellular therapy) gradering för CRS 2019.

b. Som tillskrivs CRS. Feber kanske inte alltid föreligger parallellt med hypotoni eller hypoxi eftersom den kan maskeras av interventioner som behandling med antipyretika eller cytokinhämmare.

c. Se tabell 5 för rekommendationer om hur behandlingen med ELREXFIO återupptas efter dosfördröjningar.

d. Näsgrimma med lågt flöde är ≤ 6 l/min och näsgrimma med högt flöde är > 6 l/min.

Neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS

Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. Patienten ska omedelbart utvärderas och behandlas utifrån svårighetsgrad. Understödjande behandling, vilket kan inkludera intensivvård, för svår eller livshotande neurologisk toxicitet ska ges. Patienter som fått ICANS av grad 2 eller högre vid den förra dosen ELREXFIO ska instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas för tecken och symtom dagligen i 48 timmar efter nästa dos.

Tabell 3. Rekommendationer för hantering av ICANS

| Grad^a | Aktuella symtom^b | Åtgärder |
|-----------------------------|--|---|
| Grad 1 | ICE-poäng 7-9 ^c eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar spontant. | <ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med behandlingen tills ICANS går över.^e • Övervaka de neurologiska symtomen och överväg konsultation med neurolog för vidare utvärdering och hantering. • Överväg icke-sederande läkemedel mot kramper (t.ex. levetiracetam) som profylax mot krampanfall. |
| Grad 2 | ICE-poäng 3-6 ^c eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar vid tilltal. | <ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med behandlingen tills ICANS går över.^e • Administrera dexametason^f 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt med dexametason tills symtomen gått ned till grad 1 eller lägre, och trappa sedan ut. • Övervaka de neurologiska symtomen och överväg konsultation med neurolog och andra specialistläkare för vidare utvärdering och hantering. • Överväg icke-sederande läkemedel mot kramper (t.ex. levetiracetam) som profylax mot krampanfall. • Övervaka patienten dagligen i 48 timmar efter nästa dos av ELREXFIO. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning. |
| Grad 3 (första förekomsten) | ICE-poäng 0-2 ^c eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar endast vid taktilt stimulus eller anfall ^d , antingen: <ul style="list-style-type: none"> • alla typer av kliniska anfall, fokalt eller generaliserat, som går över snabbt eller • icke-konvulsiva anfall på EEG (elektroencefalogram) som går över med intervention eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning ^d | <ul style="list-style-type: none"> • Gör uppehåll med behandlingen tills ICANS går över.^e • Administrera dexametason^f 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt med dexametason tills symtomen gått ned till grad 1 eller lägre, och trappa sedan ut. • Övervaka de neurologiska symtomen och överväg konsultation med neurolog och andra specialistläkare för vidare utvärdering och hantering. • Överväg icke-sederande läkemedel mot kramper (t.ex. levetiracetam) som profylax mot krampanfall. • Ge stödjande behandling, vilken kan inkludera intensivvård. • Övervaka patienten dagligen i 48 timmar efter nästa dos av ELREXFIO. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning. |
| Grad 3 (återkommande) | ICE-poäng 0-2 ^c eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar endast vid taktilt stimulus eller anfall ^d , antingen: <ul style="list-style-type: none"> • alla typer av kliniska anfall, fokalt eller generaliserat, som går över snabbt eller • icke-konvulsiva anfall på EEG som | <ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut behandlingen permanent. • Administrera dexametason^f 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt med dexametason tills symtomen gått ned till grad 1 eller lägre, och trappa sedan ut. • Övervaka de neurologiska symtomen och överväg konsultation med neurolog och andra specialistläkare för vidare utvärdering och hantering. |

| Grad ^a | Aktuella symtom ^b | Åtgärder |
|-------------------|---|--|
| | <p>går över med intervention</p> <p>eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning^d</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Överväg icke-sederande läkemedel mot kramper (t.ex. levetiracetam) som profylax mot krampanfall. • Ge stödjande behandling, vilken kan inkludera intensivvård. |
| Grad 4 | <p>ICE-poäng 0^c</p> <p>eller sänkt medvetandegrad^d: antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patienten är oväckbar eller kräver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att väckas eller • stupor eller koma <p>eller anfall^d antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livshotande långvarigt anfall (> 5 minuter) eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baseline däremellan <p>eller motoriska fynd^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omfattande fokalt motorisk svaghet som hemipares eller parapares <p>eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem^d med tecken/symtom såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning eller • decerebral (rigida böjda övre extremiteter) eller dekortikal (rigida utsträckta extremiteter) kroppshållning eller • pares av kranialnerv VI eller • papillödem eller • Cushings triad | <ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut behandlingen permanent. • Administrera dexametason^f 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt med dexametason tills symptomen gått ned till grad 1 eller lägre, och trappa sedan ut. • Alternativt överväg intravenös administrering av metylprednisolon 1 000 mg per dag i 3 dagar. • Övervaka de neurologiska symtomen och överväg konsultation med neurolog och andra specialistläkare för vidare utvärdering och hantering. • Överväg icke-sederande läkemedel mot kramper (t.ex. levetiracetam) som profylax mot krampanfall. • Ge stödjande behandling, vilken kan inkludera intensivvård. |

Förkortningar: ICE = Immune effector cell-associated encephalopathy.

a. Baserat på ASTCT:s gradering för ICANS 2019.

b. Hanteringen avgörs av den allvarligaste händelsen som inte kan hänföras till någon annan orsak.

c. Om patienten är väckbar och kan utföra ICE-bedömning ska följande bedömas:

Orientering (orienterad till år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng); Namnge (namnge 3 objekt, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng); Följa kommandon (t.ex. ”visa mig 2 fingrar” eller ”blunda och räck ut tungan” = 1 poäng); Skriva (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng); Uppmärksamhet (räkna bakåt från 100 med tio i taget = 1 poäng). Om patienten är oväckbar och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS grad 4) = 0 poäng.

d. Kan inte hänföras till någon annan orsak.

e. Se tabell 5 för rekommendationer om hur behandlingen med ELREXFIO återupptas efter dosfördröjningar.

f. Alla hänvisningar till administrering av dexametason innebär dexametason eller motsvarande läkemedel.

Tabell 4. Rekommenderade åtgärder för andra biverkningar

| Biverkningar | Svårighetsgrad | Åtgärder |
|--|---|---|
| Hematologiska biverkningar (se avsnitt 4.8) | Absolut neutrofilantal lägre än $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med behandlingen tills det absoluta neutrofilantalet är $0,5 \times 10^9/l$ eller högre.^b |
| | Febril neutropeni | <ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med behandlingen tills det absoluta neutrofilantalet är $1 \times 10^9/l$ eller högre och febern går över.^b |
| | Hemoglobin lägre än 8 g/dl | <ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med behandlingen tills hemoglobin är 8 g/dl eller högre.^b |
| | Trombocytantal lägre än 25 000/mikroliter Trombocytantal mellan 25 000/mikroliter och 50 000/mikroliter med blödning | <ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med behandlingen tills trombocytantalet är 25 000/mikroliter eller högre och inga tecken på blödning.^b |
| Andra* icke-hematologiska biverkningar ^a (se avsnitt 4.8) | Grad 3 eller 4 | <ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med behandlingen tills patienten har återhämtat sig till grad 1 eller lägre eller baseline.^b Sätt ut permanent om patienten inte återhämtar sig. |

a. Baserat på NCI-CTCAE (National cancer institute common terminology criteria for adverse events), version 5.0.

b. Se tabell 5 för rekommendationer om hur behandlingen med ELREXFIO återupptas efter dosfördröjningar (se avsnitt 4.2).

* Andra än CRS och ICANS.

Återuppta ELREXFIO efter dosfördröjning

Om en dos fördröjs ska behandlingen återupptas utifrån rekommendationerna i tabell 5 och behandlingen ska återgå till doseringsschemat (se tabell 1). Förbehandlingsläkemedel ska administreras enligt tabell 5.

Tabell 5. Rekommendationer för hur behandlingen med ELREXFIO återupptas efter dosfördröjning

| Senast administrerad dos | Fördröjningsduration från den senast administrerade dosen | Åtgärd |
|-----------------------------|---|---|
| Upptrappningsdos 1 (12 mg) | 2 veckor eller mindre (≤ 14 dagar) | Återuppta med upptrappningsdos 2 (32 mg). ^a Om det tolereras, öka till 76 mg 4 dagar senare. |
| | Mer än 2 veckor (> 14 dagar) | Återuppta upptrappningsschemat med upptrappningsdos 1 (12 mg). ^a |
| Upptrappningsdos 2 (32 mg) | 2 veckor eller mindre (≤ 14 dagar) | Återuppta med 76 mg. ^a |
| | Mer än 2 veckor till mindre än eller lika med 4 veckor (15 dagar och ≤ 28 dagar) | Återuppta med upptrappningsdos 2 (32 mg). ^a Om det tolereras, öka till 76 mg 1 vecka senare. |
| | Mer än 4 veckor (> 28 dagar) | Återuppta upptrappningsschemat med upptrappningsdos 1 (12 mg). ^a |
| Full behandlingsdos (76 mg) | 6 veckor eller mindre (≤ 42 dagar) | Återuppta med 76 mg. |
| | Mer än 6 veckor till mindre än eller lika med 12 veckor (43 dagar till ≤ 84 dagar) | Återuppta med upptrappningsdos 2 (32 mg). ^a Om det tolereras, öka till 76 mg 1 vecka senare. |
| | Mer än 12 veckor (> 84 dagar) | Återuppta upptrappningsschemat med upptrappningsdos 1 (12 mg). ^a |

a. Administrera förbehandlingsläkemedel före dosen med ELREXFIO.

Behandlingens varaktighet

Behandlingen ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Missade doser

Om en dos glöms bort ska dosen ges så snart som möjligt och doseringsschemat justeras för att upprätthålla erforderligt doseringsintervall (se tabell 1).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] > 30 ml/min/1,73 m²). Begränsad data finns tillgänglig från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs vid lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN och vilket ASAT-värde som helst, eller totalt bilirubin \leq ULN och ASAT $>$ ULN, se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ELREXFIO hos den pediatrika populationen för behandling av multipelt myelom.

Administreringsätt

ELREXFIO är endast avsett för subkutan injektion och ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Den erforderliga dosen ska injiceras i bukens subkutana vävnad (förstahandsval). Alternativt kan den injiceras i den subkutana vävnaden i låret.

ELREXFIO ska inte injiceras i områden där huden har blåmärken eller är röd, öm eller hård eller i områden där det finns ärr.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, inklusive livshotande eller dödliga reaktioner, kan förekomma hos patienter som får ELREXFIO. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypoxi, frossa, hypotoni, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzymmer (se avsnitt 4.8).

För att minska risken för CRS ska behandlingen inledas enligt upptrappningsschemat och patienterna övervakas efter administrering av ELREXFIO. För att minska risken för CRS ska förbehandling med läkemedel (premedicinering) administreras före de tre första doserna (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska rådas att kontakta sjukvården akut om tecken eller symtom på CRS uppstår.

Vid första tecken på CRS ska uppehåll med ELREXFIO göras och patienten ska omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning. CRS ska hanteras enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2, och vidare hantering ska övervägas enligt vårdinrättningens lokala riktlinjer. Understödjande behandling för CRS ska ges efter behov (inklusive men inte begränsat till antipyretiska läkemedel, understödjande intravenös vätsketillförsel, vasopressorer, IL-6-hämmare eller IL-6-receptorhämmare, kompletterande syrgas osv.). Laborietester för övervakning av DIC (disseminerad intravasal koagulation), hematologiska parametrar samt lung-, hjärt-, njur- och leverfunktion ska övervägas.

Neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS

Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, kan förekomma efter behandling med ELREXFIO (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom (t.ex. sänkt medvetandegrad, kramper och/eller motorisk svaghet) på neurologiska toxiciteter under behandling.

Patienterna ska rådas att omedelbart söka läkarvård om tecken eller symtom på neurologisk toxicitet skulle uppstå.

Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska uppehåll med ELREXFIO göras och neurologisk utvärdering övervägas. Den allmänna hanteringen av neurologisk toxicitet (t.ex. ICANS) sammanfattas i tabell 3 (se avsnitt 4.2).

På grund av risken för ICANS ska patienter uppmanas att inte framföra fordon eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner under upptrappningsschemat och i 48 timmar efter att var och en av de båda upptrappningsdoserna slutförts eller i händelse av ny debut av något neurologiskt symptom (se avsnitt 4.2 och 4.7).

Infektioner

Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO (se avsnitt 4.8). Nya eller reaktiverade virusinfektioner har förekommit under behandling med ELREXFIO. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har också förekommit under behandling med ELREXFIO.

Behandling ska inte inledas hos patienter med aktiva infektioner. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symptom på infektion före och under behandling med ELREXFIO och de ska få lämplig behandling. Uppehåll med ELREXFIO ska göras utifrån infektionens svårighetsgrad enligt tabell 4 för andra icke-hematologiska biverkningar (se avsnitt 4.2).

Profylaktiska antimikrobiella (t.ex. prevention av *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni) och antivirala läkemedel (t.ex. prevention av reaktivering av *herpes zoster*) ska administreras enligt vårdinrättningens lokala riktlinjer.

Neutropeni

Neutropeni och febril neutropeni har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO (se avsnitt 4.8).

Fullständig blodstatus ska kontrolleras vid baseline och regelbundet under behandlingen. Behandlingsuppehåll med ELREXFIO ska göras enligt tabell 4 (se avsnitt 4.2). Patienter med neutropeni ska övervakas avseende tecken på infektion. Understödjande behandling ska ges enligt vårdinrättningens lokala riktlinjer.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO (se avsnitt 4.8).

Immunglobulinnivåerna ska övervakas under behandlingen. Behandling med subkutant eller intravenöst immunglobulin (IVIg) ska övervägas om IgG-nivåerna sjunker under 400 mg/dl och patienterna ska behandlas enligt vårdinrättningens lokala riktlinjer, inklusive försiktighetsåtgärder för infektion och antimikrobiell profylax.

Samtidig användning av levande virusvacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med ELREXFIO har inte studerats. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte inom 4 veckor före den första dosen, under behandlingen och minst 4 veckor efter behandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med ELREXFIO.

Den initiala frisättningen av cytokiner i samband med att behandlingen med ELREXFIO påbörjas kan undertrycka cytochrom P450-enzym (CYP-enzym). Den högsta risken för interaktion förväntas

inträffa under och upp till 14 dagar efter upptrappningsdoseringsen samt under och upp till 14 dagar efter CRS. Under denna tidsperiod ska toxicitet eller läkemedelskoncentrationer övervakas hos patienter som samtidigt får känsliga CYP-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. ciklosporin, fenytoin, sirolimus och warfarin). Dosen av det samtidigt administrerade läkemedlet ska justeras efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan behandlingen med ELREXFIO inleds.

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med ELREXFIO och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från människor eller djur för att bedöma risken vid användning av elranatamab under graviditet. Det är känt att humant immunglobulin (IgG) passerar placenta efter den första trimestern av graviditeten. Baserat på verkningsmekanismen kan elranatamab orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Därför rekommenderas inte användning av ELREXFIO under graviditet.

ELREXFIO är förknippat med hypogammaglobulinemi. Därför ska bedömning av immunglobulinnivåerna övervägas hos nyfödda barn vars mödrar behandlas med ELREXFIO.

Amning

Det är okänt om elranatamab utsöndras i bröstmjolk hos människa eller i mjölk från djur, om det påverkar spädbarn som ammas eller om det påverkar mjölkproduktionen. Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjolk. Det går inte att utesluta risk för det ammade barnet. Därför rekommenderas inte amning under behandling med ELREXFIO och under 6 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av elranatamab på fertiliteten hos människa. Effekter av elranatamab på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ELREXFIO har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för ICANS löper patienter som får ELREXFIO risk för sänkt medvetandegrad (se avsnitt 4.8). Patienter ska instrueras att avstå från att framföra fordon eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner under 48 timmar efter att var och en av de båda upptrappningsdoserna slutförts eller i händelse av ny debut av neurologisk toxicitet tills alla neurologiska symtom har gått över (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är CRS (57,9 %), anemi (54,1 %), neutropeni (44,8 %), trötthet (44,3 %), övre luftvägsinfektion (38,8 %), reaktion på injektionsställe (38,3 %), diarré (37,7 %), pneumoni (37,2 %), trombocytopeni (36,1 %), lymfopeni (30,1 %), minskad aptit (26,8 %), pyrexia (27,3 %), hudutslag (26,2 %), artralgi (25,1 %), hypokalemi (23,0 %), illamående (21,3 %) och torr hud (21,3 %).

Allvarliga biverkningar är pneumoni (30,6 %), sepsis (15,3 %), CRS (12,6 %), anemi (5,5 %), övre luftvägsinfektion (4,9 %), urinvägsinfektion (3,3 %), febril neutropeni (2,7 %), dyspné (2,2 %) och pyrexia (2,2 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 6 sammanfattar biverkningar som rapporterats hos patienter som fått ELREXFIO enligt den rekommenderade doseringsregimen (N = 183 inklusive 64 patienter med tidigare BCMA-riktad antikroppsläkemedelskonjugat [ADC] eller chimär antigenreceptor (CAR) T-cellsterapi [stödande kohort B]). Behandlingens medianduration var 4.1 (intervall: 0,03-20,3) månader. Säkerhetsdata för ELREXFIO utvärderades också i hela den behandlade populationen (N = 265) utan att några ytterligare biverkningar identifierades.

Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad, om det är relevant.

Tabell 6. Biverkningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med ELREXFIO i MagnetisMM-3 med den rekommenderade dosen

| Organsystem | Biverkning | Frekvens (Alla grader) | N = 183 | |
|---|--|---------------------------|-----------------|--------------------|
| | | | Alla grader (%) | Grad 3 eller 4 (%) |
| Infektioner och infestationer | Pneumoni ^a | Mycket vanliga | 37,2 | 24,6 |
| | Sepsis ^b | Mycket vanliga | 18,0 | 12,6 |
| | Övre luftvägsinfektion | Mycket vanliga | 38,8 | 5,5 |
| | Urinvägsinfektion | Mycket vanliga | 12,6 | 4,4 |
| Blodet och lymfsystemet | Neutropeni | Mycket vanliga | 44,8 | 43,2 |
| | Anemi | Mycket vanliga | 54,1 | 42,6 |
| | Trombocytopeni | Mycket vanliga | 36,1 | 26,2 |
| | Lymfopeni | Mycket vanliga | 30,1 | 27,9 |
| | Leukopeni | Mycket vanliga | 17,5 | 12,6 |
| | Febril neutropeni | Vanliga | 2,7 | 2,7 |
| Immunsystemet | Cytokinfriättningsyndrom | Mycket vanliga | 57,9 | 0,5 |
| | Hypogammaglobulinemi | Mycket vanliga | 14,2 | 2,7 |
| Metabolism och nutrition | Minskad aptit | Mycket vanliga | 26,8 | 1,1 |
| | Hypokalemi | Mycket vanliga | 23,0 | 8,7 |
| | Hypofosfatemi | Vanliga | 6,6 | 0,5 |
| Centrala och perifera nervsystemet | Perifer neuropati ^c | Mycket vanliga | 15,8 | 1,1 |
| | Huvudvärk | Mycket vanliga | 19,1 | 0 |
| | Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) | Vanliga | 3,3 | 1,1 |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Andnöd | Mycket vanliga | 19,1 | 4,9 |
| Magtarmkanalen | Diarré | Mycket vanliga | 37,7 | 1,1 |
| | Illamående | Mycket vanliga | 21,3 | 0 |
| Hud och subkutan vävnad | Hudutslag ^d | Mycket vanliga | 26,2 | 0 |
| | Torr hud | Mycket vanliga | 21,3 | 0 |

| Organsystem | Biverkning | Frekvens (Alla grader) | N = 183 | |
|---|-------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------|
| | | | Alla grader (%) | Grad 3 eller 4 (%) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Artralgi | Mycket vanliga | 25,1 | 1,6 |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Reaktion vid injektionsställe | Mycket vanliga | 38,3 | 0 |
| | Feber | Mycket vanliga | 27,3 | 3,3 |
| | Utmattning | Mycket vanliga | 44,3 | 6,0 |
| Undersökningar och provtagningar | Förhöjda transaminaser | Mycket vanliga | 16,9 | 5,5 |

- Pneumoni inkluderar pneumoni, covid-19-pneumoni, bronkopulmonell aspergillo, bakteriell nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i nedre luftvägar, *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, adenoviruspneumoni, bakteriell pneumoni, cytomegaloviruspneumoni, svampneumoni, influensapneumoni, pseudomonaspneumoni, viruspneumoni, atypisk pneumoni, coronaviruspneumoni, haemophiluspneumoni, pneumokockpneumoni, RS-viruspneumoni.
- Sepsis inkluderar sepsis, bakteriemi, enhetsrelaterad bakteremi, enhetsrelaterad sepsis, escherichiabakteremi, escherichiasepsis, klebsiellasepsis, pseudomonassepsis, septisk chock, stafylokokbakteremi, stafylokoksepsis, streptokoksepsis, urosepsis, campylobacterbakteremi.
- Perifer neuropati inkluderar perifer sensorisk neuropati, parestesi, perifer sensorimotorisk neuropati, dysestesi, perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, Guillain-Barrés syndrom, hypostesi, neuralgi, polyneuropati.
- Hudutslag inkluderar dermatit, exfoliativ; dermatit, exfoliativ, generaliserad; erytem; palmar-plantart erytrodysestesisyndrom; hudutslag; hudutslag, erytematöst; hudutslag, makulärt; hudutslag, makulopapulärt; utslag med varblåsor; symmetriskt läkemedelsrelaterat intertriginöst och böjvecksexantem; epidermolys.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS förekom hos 57,9 % av patienterna som fick ELREXFIO enligt det rekommenderade doseringsschemat, med CRS grad 1 hos 43,7 %, grad 2 hos 13,7 % och grad 3 hos 0,5 % av patienterna. De flesta patienterna fick CRS efter den första upptrappningsdosen (43,2 %) eller den andra upptrappningsdosen (19,1 %). 7,1 % av patienterna fick CRS efter den första fulla behandlingsdosen och 1,6 % av patienterna efter en efterföljande dos. Recidiverande CRS förekom hos 13,1 % av patienterna. Mediantiden till debut av CRS var 2 dagar (intervall: 1-9) dagar efter den senaste dosen med en medianduration på 2 dagar (intervall: 1-19 dagar).

Bland patienter som utvecklade CRS inkluderade associerade symtom feber (99,0 %), hypotoni (21,0 %) och hypoxi (11,4 %). 33 % fick tocilizumab (eller siltuximab) och 15,1 % fick kortikosteroider för behandling av CRS.

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

ICANS förekom hos 3,3 % av patienterna efter behandling med ELREXFIO enligt det rekommenderade doseringsschemat, med ICANS grad 1 hos 0,5 %, grad 2 hos 1,6 % och grad 3 hos 1,1 % av patienterna. Majoriteten av patienterna fick ICANS efter den första upptrappningsdosen (2,7 %), 1 patient (0,5 %) fick ICANS efter den andra upptrappningsdosen och 1 patient (0,5 %) fick ICANS efter en efterföljande dos. Recidiverande ICANS förekom hos 1,1 % av patienterna. Mediantiden till debut var 3 dagar (intervall: 1-4) efter den senaste dosen med en medianduration på 2 dagar (intervall: 1-18).

Debuten av ICANS kan ske samtidigt med CRS, efter att CRS gått över eller utan att CRS föreligger. De vanligaste symtomen på ICANS inkluderade sänkt medvetandegrad och ICE-poäng av grad 1 eller grad 2 (se tabell 3). Bland patienter som utvecklade ICANS fick 66,7 % kortikosteroider. 33,3 % fick tocilizumab (eller siltuximab), 33,3 % fick levetiracetam och 16,7 % fick anakinra för behandling av ICANS.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns ingen erfarenhet av överdosering i kliniska studier. Den maximala tolererade dosen av elranatamab har inte fastställts. I kliniska studier har doser på upp till 76 mg en gång i veckan administrerats.

Behandling

I händelse av överdosering ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig understödande behandling ska omedelbart sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat,
ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Elranatamab är en bispecifik antikropp som engagerar T-celler och som binder CD3-epsilon på T-celler och B-cells-mognadsantigen (BCMA) på plasmaceller, plasmablastar och multipelt myelomceller. Bindningen av elranatamab till BCMA på tumörceller och CD3 på T-celler är oberoende av T-cellsreceptorernas ursprungliga specificitet eller beroende på MHC (major histocompatibility) klass I-molekyler. Elranatamabaktiverade T-celler ledde till frisättning av proinflammatoriska cytokiner och resulterade i lysering av multipelt myelomceller.

Farmakodynamisk effekt

Immunogenicitet

Under behandlingen med den rekommenderade dosen elranatamab detekterades anti-läkemedelsantikroppar (ADA) hos 8,3 % av deltagarna. Inga tecken på att ADA hade någon inverkan på farmakokinetiken, effekten eller säkerheten observerades, men det finns dock bara begränsade data.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande eller refraktärt multipelt myelom

Effekten av ELREXFIO som monoterapi utvärderades hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i en öppen, icke-randomiserad multicenterstudie i fas 2 (MagnetisMM-3). Studien inkluderade patienter som var refraktära mot minst en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en monoklonal antikropp mot CD38. MagnetisMM-3 inkluderade 123 patienter som var behandlingsnaiva för tidigare BCMA-riktad behandling (pivotal kohort A). Patienterna hade mätbar sjukdom enligt kriterierna från international myeloma working group (IMWG) när de inkluderades i studien. Studien inkluderade patienter med en ECOG-poäng på ≤ 2 , adekvat benmärgsbaseline (absolut neutrofilantal $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombocytantal $\geq 25 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivå ≥ 8 g/dl), njurfunktion (CrCL ≥ 30 ml/min) och leverfunktion [aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) $\leq 2,5 \times$ den övre normalgränsen (ULN), totalt bilirubin $\leq 2 \times$ ULN]

och vänsterkammarejektionsfraktion ≥ 40 %. Patienter med asymtomatiskt multipelt myelom, aktiv plasmacellsleukemi, amyloidos, POEMS-syndrom (polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plasmacellssjukdom, hudförändringar), stamcellstransplantation inom 12 veckor före inklusion i studien, aktiva infektioner och kliniskt signifikanta neuropatier och hjärt- och kärlsjukdom exkluderades från studien.

Patienterna fick subkutan administrering av ELREXFIO i upptrappningsdoser på 12 mg behandlingsdag 1 och 32 mg behandlingsdag 4, följt av den första fulla behandlingsdosen av ELREXFIO (76 mg) behandlingsdag 8. Därefter fick patienterna 76 mg en gång i veckan. Efter 24 veckor ändrades doseringsintervallet från varje vecka till varannan vecka (se avsnitt 4.2) för patienter som uppnådde IMWG-kategorin partiellt svar eller bättre med svar som kvarstod i minst 2 månader.

Bland de 123 patienter som behandlades i den pivotala kohort A var medianåldern 68 år (intervall: 36-89) med 19,5 % av patienterna i åldern ≥ 75 år. 44,7 % var kvinnor, 58,5 % var vita, 13,0 % var asiater, 8,9 % var latinamerikaner och 7,3 % var svarta. Sjukdomsstadiet (R-ISS) vid studiestart var 22,8 % i stadium I, 55,3 % i stadium II och 15,4 % i stadium III. Mediantiden från initial diagnos av multipelt myelom till inklusion var 72,9 månader (intervall: 16-228). I median hade patienterna genomgått 5 tidigare behandlingslinjer (intervall: 2-22), med 96,0 % som genomgått ≥ 3 tidigare behandlingslinjer. 96,7 % var trippelklassrefraktära och 95,9 % refraktära mot senaste behandlingslinjen. 68,3 % hade tidigare fått autolog stamcellstransplantation och 5,7 % hade tidigare fått allogena stamcellstransplantation. Högriskcytogenetik [t(4;14), t(14;16) eller del(17p)] förekom hos 25,2 % av patienterna. Vid baseline hade 31,7 % av patienterna extramedullär sjukdom [förekomst av plasmacytom (extramedullärt och/eller paramedullärt) med mjukdelskomponent] enligt en blindad oberoende central granskning (BICR).

Effektresultaten baserades på svarsfrekvens och svarsduration (DoR) enligt BICR baserat på IMWG-kriterierna. Effektresultaten från den pivotala kohort A visas i tabell 7. Medianuppföljningen från den initiala dosen för patienter som svarade på behandlingen var 15,2 månader (intervall: 2,4-24,2).

Tabell 7. Effektresultat för MagnetisMM-3 i den pivotala kohort A

| | Patienter utan tidigare BCMA-riktad behandling (pivotal kohort A) |
|---|--|
| | Alla behandlade (N = 123) |
| Objektiv svarsfrekvens (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95 % KI) | 75 (61,0 %) (51,8; 69,6) |
| Stringent komplett svar (sCR) | 19 (15,4 %) |
| Komplett svar (CR) | 25 (20,3 %) |
| Mycket bra partiellt svar (VGPR) | 25 (20,3 %) |
| Partiellt svar (PR) | 6 (4,9 %) |
| Frekvens fullständigt svar (sCR+CR), n (%) (95 % KI) | 44 (35,8 %) (27,3; 44,9) |
| Tid till första svar (månader) | |
| Antal patienter som svarade på behandlingen | 75 |
| Median | 1,22 |
| Intervall | (0,9; 7,4) |
| Svarsduration (DoR) (månader) | |
| Antal patienter som svarade på behandlingen | 75 |
| Median (95 % KI) | NE (NE; NE) |
| Frekvens vid 6 månader (95 % KI) | 89,1 (79,5; 94,4) |
| Frekvens vid 9 månader (95 % KI) | 80,7 (69,5; 88,1) |
| Frekvens vid 12 månader (95 % KI) | 74,3 (62,3; 83,0) |
| Frekvens vid 15 månader (95 % KI) | 70,8 (58,2; 80,2) |

| | |
|--|--------------|
| Frekvens av MRD-negativitet^a hos patienter som uppnådde CR eller sCR och kunde utvärderas för MRD (29 av de 44 patienterna som uppnådde CR/sCR kunde utvärderas för MRD) | |
| n (%) | 26 (89,7 %) |
| 95 % KI (%) | (72,7; 97,8) |

Förkortningar: KI = konfidensintervall, NE = ej möjligt att uppskatta, MRD = minimal kvarvarande sjukdom.

a. Med tröskelvärde 10^{-5} , next generation sequencing clonoSEQ assay (Adaptive Biotechnologies).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ELREXFIO för alla undergrupper inom den pediatrika populationen för multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna presenteras som geometriskt medelvärde (variationskoefficient [cv] %) för obundet elranatamab om inget annat anges. C_{max} och AUC_{tau} för elranatamab ökade på ett proportionellt sätt i förhållande till det utvärderade dosintervallet efter den första subkutana dosen via subkutan administrering (~ 6-76 mg). Medianackumuleringsförhållandet efter 24 veckors veckodoser i förhållande till den första subkutana dosen med elranatamab 76 mg för C_{max} och AUC_{tau} var 6,6-faldigt respektive 11,2-faldigt. Förväntat C_{medel} , C_{max} och C_{dal} värde för elranatamab presenteras i tabell 8.

Tabell 8. Förväntade farmakokinetiska parametrar för elranatamab efter rekommenderad dos

| Tidpunkt | Parametrar | | |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| | C_{medel} (mikrogram/ml) | C_{max} (mikrogram/ml) | C_{dal} värde (mikrogram/ml) |
| När den veckovisa doseringen avslutas (vecka 24) | 32,7 (49 %) | 33,6 (48 %) | 31,2 (50 %) |
| Steady state (dosering varannan vecka) ^{a,b} | 18,4 (57 %) | 20,1 (55 %) | 15,9 (64 %) |

a. Hos patienter som har uppnått svar.

b. Exponering för elranatamab varannan vecka vid steady state uppskattas vid vecka 48.

Absorption

Den förväntade genomsnittliga biotillgängligheten för elranatamab var 56,2 % vid subkutan administrering. Medianvärdet för T_{max} efter subkutan administrering av elranatamab för alla dosnivåer varierade från 3 till 7 dagar.

Distribution

Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen var den förväntade genomsnittliga distributionsvolymen för obundet elranatamab 4,78 l, 69 % (cv) för det centrala kompartimentet och 2,83 l för det perifera kompartimentet.

Eliminering

Det förväntade geometriska medelvärdet för halveringstiden för elranatamab är 22 dagar, 64 % (cv) i vecka 24 efter veckodoserings på 76 mg. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen var förväntad genomsnittlig clearance för elranatamab 0,324 l/dag, 69 % (cv).

Särskilda populationer

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för elranatamab observerades baserat på ålder (36-89 år), kön (167 män, 154 kvinnor), etnicitet (193 vita, 49 asiater, 29 svarta) och kroppsvikt (37-160 kg).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier med elranatamab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att lindrigt nedsatt njurfunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) inte signifikant påverkade farmakokinetiken för elranatamab. Begränsade data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR lägre än $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier med elranatamab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1-1,5 \times \text{ULN}$ och vilket ASAT-värde som helst, eller totalt bilirubin $\leq \text{ULN}$ med ASAT $> \text{ULN}$) inte signifikant påverkade farmakokinetiken för elranatamab. Inga data finns tillgängliga för patienter med måttligt (totalt bilirubin $> 1,5-3,0 \times \text{ULN}$ med vilket ASAT-värde som helst) eller gravt (totalt bilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$ med vilket ASAT-värde som helst) nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet och mutagenitet

Inga djurstudier har utförts för att bedöma de eventuella karcinogena eller gentoxiska effekterna av elranatamab.

Reproduktionstoxikologi och fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna av elranatamab på fertilitet eller reproduktion och fosterutveckling.

I en 13-veckors allmäntoxicitetsstudie på könsmogna cynomolgusapor sågs inga märkbara effekter på manliga och kvinnliga fortplantningsorgan efter subkutana doser på upp till 6 mg/kg/vecka (cirka 6,5 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på AUC-exponering).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Beredda sprutor

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 30 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel, såvida inte metoden för öppnandet utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

1,1 ml lösning, innehållande 44 mg elranatamab, i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) och aluminiumförslutning med snäpplock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

1,9 ml lösning, innehållande 76 mg elranatamab, i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) och aluminiumförslutning med snäpplock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning levereras som bruksfärdig lösning som inte behöver spädas före administrering. Skaka inte.

ELREXFIO är en klar till svagt opaliserande, och färglös till svagt brunaktig lösning. Lösningen ska inte administreras om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

Beredning och administrering av ELREXFIO ska ske med aseptisk teknik.

Anvisningar för iordningställande

ELREXFIO 40 mg/ml injektionsvätska, lösning injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

ELREXFIO ska iordningställas enligt anvisningarna nedan (se tabell 9) beroende på önskad dos. Det rekommenderas att en 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) endosinjektionsflaska används till var och en av upptrappningsdoserna.

Tabell 9. Anvisningar för iordningsställande av ELREXFIO

| Önskad dos | Dosvolym |
|-----------------------------|-----------------|
| 12 mg (upptrappingsdos 1) | 0,3 ml |
| 32 mg (upptrappingsdos 2) | 0,8 ml |
| 76 mg (full behandlingsdos) | 1,9 ml |

När injektionsflaskan har punkterats ska injektionsflaskan och doseringssprutan användas omedelbart. Om den iordningställda doseringssprutan inte används omedelbart ska sprutan förvaras vid mellan 2 °C-30 °C i högst 24 timmar.

Kassering

Injektionsflaskan och eventuellt återstående innehåll ska kasseras efter engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.12.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>