

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi 1,1 ml:n injektioampullo sisältää 44 mg elranatamabia (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi 1,9 ml:n injektioampullo sisältää 76 mg elranatamabia (40 mg/ml).

Elranatamabi on kaksoisspesifinen IgG2 kappa -vasta-aine, joka on muodostettu kahdesta monoklonaalisesta vasta-aineesta. Elranatamabi tuotetaan rekombinantti-DNA-tekniikalla kahdessa kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalean ruskehtava liuos, pH 5,8 ja osmolaarisuus noin 301 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ELREXFIO on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immuunivasteen muuntajaa, proteasomin estäjää ja anti-CD38-vasta-ainetta ja joilla taudin on todettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja seuranta toteuttaa multipelin myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

ELREXFIO-valmiste annetaan pistoksena ihon alle, ja sen antavilla terveydenhuollon ammattilaisilla pitää olla riittävä lääketieteellinen koulutus ja käytössä asianmukaiset hoitovälineet vaikea-asteisten reaktioiden, kuten sytokiinioireyhtymän ja immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), hoitoon (ks. kohta 4.4).

Ennen hoidon aloittamista tulee tarkistaa täydellinen verenkuva. Aktiivisten infektioiden ja/tai raskauden (naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi) mahdollisuus tulee poissulkea (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Annostus

Suositteltu antoaikataulu

Suosittavat annokset hoidon alussa ovat nostovaiheen annokset 12 mg päivänä 1 ja 32 mg päivänä 4 ja sen jälkeen täysi hoitoannos 76 mg kerran viikossa viikoilla 2–24 (ks. taulukko 1).

Potilaille, jotka ovat saaneet hoitoa vähintään 24 viikkoa ja jotka ovat saaneet hoitovasteen, annosväliä tulee muuttaa siten, että annos annetaan kerran kahdessa viikossa. Potilaille, jotka ovat saaneet hoitoa kerran kahdessa viikossa vähintään 24 hoitoviikon ajan ja joilla hoitovaste on säilynyt, annosväliä tulee muuttaa siten, että annos annetaan kerran neljässä viikossa.

Sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän ilmaantuvuuden vähentämiseksi ja vaikeusasteen lieventämiseksi ELREXFIO-hoito pitää antaa taulukossa 1 esitetyn nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti. Sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän riskin vuoksi potilaita tulee seurata mahdollisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi 48 tuntia sen jälkeen, kun he ovat saaneet kunkin kahdesta nostovaiheen annoksesta, ja heitä on neuvottava pysymään terveydenhoitoyksikön läheisyydessä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1. ELREXFIO-hoito-ohjelma

Hoito-ohjelma	Viikko/päivä	Annos	
Nostovaiheen annostus ^{a, b}	Viikko 1: päivä 1	Nostovaiheen annos 1	12 mg
	Viikko 1: päivä 4	Nostovaiheen annos 2	32 mg
Viikoittainen annostus ^{a, c, d}	Viikot 2–24: päivä 1	Täysi hoitoannos	76 mg kerran viikossa
Kerran kahdessa viikossa tapahtuva annostus ^{d, e}	Viikot 25–48: päivä 1	Täysi hoitoannos	76 mg kerran kahdessa viikossa
Kerran neljässä viikossa tapahtuva annostus ^{d, f, g}	Viikosta 49 alkaen: päivä 1	Täysi hoitoannos	76 mg kerran neljässä viikossa

a. Esilääkitys pitää antaa ennen kolmea ensimmäistä ELREXFIO-annosta.

b. Nostovaiheen annoksen 1 (12 mg) ja nostovaiheen annoksen 2 (32 mg) välillä pitää olla vähintään 2 päivää.

c. Nostovaiheen annoksen 2 (32 mg) ja ensimmäisen täyden hoitoannoksen (76 mg) välillä pitää olla vähintään 3 päivää.

d. Annosten välillä pitää olla vähintään 6 päivää.

e. Potilaille, jotka ovat saaneet hoitovasteen.

f. Potilaille, jotka ovat saaneet hoitoa annosvälillä kerran kahdessa viikossa vähintään 24 hoitoviikon ajan.

g. Potilaille, joilla hoitovaste on säilynyt.

Huom. Katso taulukosta 5 suositukset ELREXFIO-hoidon aloittamiseen uudelleen annoksen viivästyttää.

Suosittava esilääkitys

Sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi esilääkityksenä tulee antaa seuraavia lääkevalmisteita noin yksi tunti ennen kolmea ensimmäistä ELREXFIO-annosta, jotka ovat nostovaiheen annos 1, nostovaiheen annos 2 ja ensimmäinen täysi hoitoannos taulukossa 1 kuvatun mukaisesti (ks. kohta 4.4):

- 500 mg parasetamolia suun kautta (tai vastaavaa)
- 20 mg deksametasonia suun kautta tai laskimoon (tai vastaavaa)
- 25 mg difenhydramiinia suun kautta (tai vastaavaa)

Profylaktisesti käytettäviä mikrobilääkkeitä ja viruslääkkeitä tulee antaa paikallisen hoitoyksikön hoitosuosituksen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Toksisuuden perusteella tehtävät annosmuutokset

ELREXFIO-annoksen pienentämistä ei suositella. Annoksen antamista voi olla tarpeen viivästyttää haittavaikutusten hallitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Suosittellut toimenpiteet sytokiinioireyhtymään ja ICANS-oireyhtymään liittyvien haittavaikutusten ilmaantuessa on esitetty taulukoissa 2 ja 3.

Suosittelut toimenpiteet muiden haittavaikutusten ilmaantuessa on esitetty taulukossa 4.

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymä tulisi tunnistaa kliinisen kuvan perusteella (ks. kohta 4.4). Muut syyt potilaan kuumeeseen, hypoksiaan ja hypotensioon tulee tutkia ja hoitaa. Sytokiinioireyhtymään tulee antaa tukihoitoa (mukaan lukien mm. kuumetta alentavat lääkkeet, suonensisäinen nesteytys, vasopressorit, IL-6:n tai IL-6-reseptorin estäjät, lisähappi jne.) tarpeen mukaan. Laboratoriotutkimuksia disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation, hematologisten parametrien sekä keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan tutkimiseksi tulee harkita.

Taulukko 2. Suositukset sytokiinioireyhtymän hoitoon

Vaikeusaste ^a	Oirekuva	Toimenpiteet
Vaikeusaste 1	Ruumiinlämpö $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	- Keskeytä hoito, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää.^c - Anna tukihoitoa.
Vaikeusaste 2	Ruumiinlämpö $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja joko - hypotensio, joka korjautuu nestehoidolla eikä vaadi vasopressoreita ja/tai - happihoidon tarve pienivirtauksisilla happiviiksillä^d tai blow-by-menetelmällä.	- Keskeytä hoito, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää.^c - Anna tukihoitoa. - Seuraa potilaan vointia päivittäin seuraavan ELREXFIO-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta pysymään terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.
Vaikeusaste 3 (ensimmäinen ilmaantumiskerta)	Ruumiinlämpö $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja joko - hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiiniä, ja/tai - happihoidon tarve suurivirtauksisilla happiviiksillä^d, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla.	- Keskeytä hoito, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää.^c - Anna tukihoitoa, mahdollisesti myös tehohoitoa. - Anna esilääkitys ennen seuraavaa ELREXFIO-annosta. - Seuraa potilaan vointia päivittäin seuraavan ELREXFIO-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta pysymään terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.
Vaikeusaste 3 (toistuva)	Ruumiinlämpö $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja joko - hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiiniä, ja/tai - happihoidon tarve suurivirtauksisilla happiviiksillä^d, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla.	- Lopeta hoito pysyvästi. - Anna tukihoitoa, mahdollisesti myös tehohoitoa.
Vaikeusaste 4	Ruumiinlämpö $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja joko - hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), ja/tai - hapen tarve, joka edellyttää ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito).	- Lopeta hoito pysyvästi. - Anna tukihoitoa, mahdollisesti myös tehohoitoa.

a. Perustuu sytokiinioireyhtymän ASTCT (American society for transplantation and cellular therapy) -luokitukseen 2019.

b. Liittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito, voivat peittää sen.

- c. Katso taulukosta 5 suositukset ELREXFIO-hoidon aloittamiseen uudelleen annoksen viivästytyä.
d. Pienivirtauksiset happiviikset ≤ 6 l/min ja suurivirtauksiset happiviikset > 6 l/min.

Neurologiset haittavaikutukset, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä

Neurologisten oireiden muut syyt tulee sulkea pois. Potilaat tulee tutkia heti ja hoitaa oireiden vaikeusasteen mukaisesti. Vaikeisiin tai henkeä uhkaaviin neurologisiin haittavaikutuksiin on annettava tukihoidtoa, tarvittaessa myös tehohoitoa. Potilaita, joilla ilmeni edellisen ELREXFIO-annoksen yhteydessä vaikeusasteen 2 tai tätä vaikeampiasteinen ICANS-oireyhtymä, on neuvottava pysymään terveydenhoitoyksikön läheisyydessä, ja heitä tulee seurata päivittäin seuraavan annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Taulukko 3. Suositukset ICANS-oireyhtymän hoitoon

Vaikeusaste ^a	Oirekuva ^b	Toimenpiteet
Vaikeusaste 1	ICE-pisteet 7–9 ^c tai alentunut tajunnantaso ^d , herää spontaanisti.	- Keskeytä hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää.^e - Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologin konsultaatiota lisäarviointia ja -toimenpiteitä varten. - Harkitse kohtausten estohoitoon ei-sedatoivia, kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia).
Vaikeusaste 2	ICE-pisteet 3–6 ^c tai alentunut tajunnantaso ^d , herää puhuteltaessa.	- Keskeytä hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää.^e - Anna 10 mg deksametasonia^f laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes haitta lievenee vähintään vaikeusasteelle 1, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä. - Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologin ja muiden erikoislääkärien konsultaatiota lisäarviointia ja -toimenpiteitä varten. - Harkitse kohtausten estohoitoon ei-sedatoivia, kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia). - Seuraa potilaan vointia päivittäin seuraavan ELREXFIO-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta pysymään terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.
Vaikeusaste 3 (ensimmäinen ilmaantumiskerta)	ICE-pisteet 0–2 ^c tai alentunut tajunnantaso ^d , herää vain kosketuksesta tai kohtauksia ^d , joko - mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti, tai - EEG:ssä (aivosähkötkutkimuksessa) näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla tai kohonnut kallonsisäinen paine: neurokuvantamisessa ^d näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus.	- Keskeytä hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää.^e - Anna 10 mg deksametasonia^f laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes haitta lievenee vähintään vaikeusasteelle 1, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä. - Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologin ja muiden erikoislääkärien konsultaatiota lisäarviointia ja -toimenpiteitä varten. - Harkitse kohtausten estohoitoon ei-sedatoivia, kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia).

Vaikeusaste ^a	Oirekuva ^b	Toimenpiteet
		• Anna tukihoitoa, mahdollisesti myös tehohoitoa. • Seuraa potilaan vointia päivittäin seuraavan ELREXFIO-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta pysymään terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.
Vaikeusaste 3 (toistuva)	ICE-pisteet 0–2^c tai alentunut tajunnantaso^d, herää vain kosketuksesta tai kohtauksia^d, joko • mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti, tai • EEG:ssä (aivosähkötutkimuksessa) näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla tai kohonnut kallonsisäinen paine: neurokuvantamisessa^d näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus.	• Lopeta hoito pysyvästi. • Anna 10 mg deksametasonia^f laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes haitta lievenee vähintään vaikeusasteelle 1, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä. • Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologin ja muiden erikoislääkärien konsultaatiota lisäarviointia ja -toimenpiteitä varten. • Harkitse kohtausten estohoitoon ei-sedatoivia, kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia). • Anna tukihoitoa, mahdollisesti myös tehohoitoa.
Vaikeusaste 4	ICE-pisteet 0^c tai alentunut tajunnantaso^d, joko • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma tai kohtauksia^d, joko • henkeä uhkaava pitkittyvä kohtaus (> 5 minuuttia) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä tai motorisia löydöksiä^d: • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus^d, johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä: • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti tai • kuudennen aivohermon halvaus tai • papillaödeema tai • Cushingin triadi.	• Lopeta hoito pysyvästi. • Anna 10 mg deksametasonia^f laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes haitta lievenee vähintään vaikeusasteelle 1, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä. • Harkitse vaihtoehtoisesti metyyliiprednisolonin antamista laskimoon annoksella 1000 mg/vrk 3 päivän ajan. • Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologin ja muiden erikoislääkärien konsultaatiota lisäarviointia ja -toimenpiteitä varten. • Harkitse kohtausten estohoitoon ei-sedatoivia, kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia). • Anna tukihoitoa, mahdollisesti myös tehohoitoa.

Lyhenteet: ICE (Immune effector cell-associated encephalopathy) = immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia

- a. Perustuu ICANS-oireyhtymän ASTCT (American society for transplantation and cellular therapy) -luokitukseen 2019.
- b. Hoito määräytyy sellaisen vaikeimman tapahtuman mukaan, jolle ei ole muuta syytä.
- c. Jos potilas on herätettävissä ja ICE-arviointi on mahdollista tehdä, arvioi:

orientoituminen (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan = 4 pistettä); nimeäminen (nimeää/osoittaa kolme esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); käskyjen noudattaminen (esim. ”Näytä minulle kaksi sormea” tai ”Sulje silmäsi ja työnnä kielesi ulos suusta” = 1 piste); kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen = 1 piste) ja tarkkaavuus (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein = 1 piste). Jos potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia ole mahdollista tehdä (ICANS-oireyhtymän vaikeusaste 4) = 0 pistettä.
- d. Ei ole muuta syytä.
- e. Katso taulukosta 5 suositukset ELREXFIO-hoidon aloittamiseen uudelleen annoksen viivästytyä.
- f. Kaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset koskevat deksametasonia tai vastaavia lääkevalmisteita.

Taulukko 4. Suositukset muiden haittavaikutusten hoitoon

Haittavaikutukset	Vaikeusaste	Toimenpiteet
Hematologiset haittavaikutukset (katso kohta 4.8)	Absoluuttinen neutrofiilimäärä alle $0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä hoito, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on $0,5 \times 10^9/l$ tai suurempi.^b
	Kuumeinen neutropenia	Keskeytä hoito, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on $1 \times 10^9/l$ tai suurempi ja kuume häviää.^b
	Hemoglobiinipitoisuus alle 80 g/l	Keskeytä hoito, kunnes hemoglobiinipitoisuus on 80 g/l tai suurempi.^b
	Trombosyyttimäärä alle $25 \times 10^9/l$ Trombosyyttimäärä $25-50 \times 10^9/l$ ja verenvuotoja	Keskeytä hoito, kunnes trombosyyttimäärä on $25 \times 10^9/l$ tai suurempi eikä verenvuotoja havaita.^b
Muut* ei-hematologiset haittavaikutukset ^a (katso kohta 4.8)	Vaikeusaste 3 tai 4	- Keskeytä hoito, kunnes haitta lievenee vähintään vaikeusasteelle 1 tai lähtötasolle.^b - Lopeta hoito pysyvästi, jos paranemista ei tapahdu.

- a. Perustuu NCI-CTCAE (National cancer institute common terminology criteria for adverse events) -luokituksen versioon 5.0.
- b. Katso taulukosta 5 suositukset ELREXFIO-hoidon aloittamiseen uudelleen annoksen viivästytyä (ks. kohta 4.2).
- * Muut kuin sytokiinioireyhtymään tai ICANS-oireyhtymään liittyvät.

ELREXFIO-hoidon aloittaminen uudelleen annoksen viivästytyä

Jos annos viivästyy, hoito tulee aloittaa uudelleen taulukossa 5 lueteltujen suositusten mukaisesti ja hoitoa tulee jatkaa hoito-ohjelman mukaisesti (ks. taulukko 1). Esilääkitys tulee antaa taulukossa 5 esitetyn mukaisesti.

Taulukko 5. Suositukset ELREXFIO-hoidon aloittamiseen uudelleen annoksen viivästyttyä

Viimeisin annettu annos	Viimeisimmästä annetusta annoksesta kulunut aika	Toimenpide
Nostovaiheen annos 1 (12 mg)	Enintään 2 viikkoa (≤ 14 päivää)	Aloita hoito uudelleen nostovaiheen annoksella 2 (32 mg). ^a Jos potilas sietää sen, suurennetaan annosta 76 mg:aan 4 päivän kuluttua.
	Yli 2 viikkoa (> 14 päivää)	Aloita hoito uudelleen nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti nostovaiheen annoksella 1 (12 mg). ^a
Nostovaiheen annos 2 (32 mg)	Enintään 2 viikkoa (≤ 14 päivää)	Aloita hoito uudelleen annoksella 76 mg. ^a
	Yli 2 viikkoa – enintään 4 viikkoa (15 päivää – ≤ 28 päivää)	Aloita hoito uudelleen nostovaiheen annoksella 2 (32 mg). ^a Jos potilas sietää sen, suurennetaan annosta 76 mg:aan yhden viikon kuluttua.
	Yli 4 viikkoa (> 28 päivää)	Aloita hoito uudelleen nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti nostovaiheen annoksella 1 (12 mg). ^a
Mikä tahansa täysi hoitoannos (76 mg)	Enintään 12 viikkoa (≤ 84 päivää)	Aloita hoito uudelleen annoksella 76 mg.
	Yli 12 viikkoa (> 84 päivää)	Aloita hoito uudelleen nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti nostovaiheen annoksella 1 (12 mg). ^a Jos potilas sietää sen, suurennetaan annosta 76 mg:aan yhden viikon kuluttua.

a. Anna esilääkitys ennen ELREXFIO-annosta.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian ja hoito-ohjelmaa on muutettava siten, että tarvittava annosväli säilyy (ks. taulukko 1).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavissa vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT tai kokonaisbilirubiinipitoisuus $\leq \text{ULN}$ ja ASAT $> \text{ULN}$) sairastavien annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ELREXFIO-valmistetta pediatrialle potilaille multippelin myelooman hoitoon.

Antotapa

ELREXFIO on tarkoitettu annettavaksi vain injektiona ihon alle ja sen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Tarvittava annos pistetään ihonalaiseen kudokseen vatsaan (suositeltava pistoskohta). Vaihtoehtoisesti se voidaan pistää reiden ihonalaiseen kudokseen.

ELREXFIO-valmistetta ei tule pistää ihoalueille, joissa on punoitusta, mustelmia, aristusta, kovettumia tai arpia.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelemisestä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Sytokiinioireyhtymä

ELREXFIO-hoitoa saavilla potilailla voi ilmetä sytokiinioireyhtymä, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia reaktioita. Sytokiinioireyhtymän klinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. kuume, hypoksia, vilunväristykset, hypotensio, takykardia, päänsärky ja kohonneet maksaentsyymiarvot (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi hoito pitää aloittaa nostovaiheen hoito-ohjelman mukaisesti ja potilaiden vointia on seurattava ELREXFIO-valmisteen annon jälkeen. Sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi esilääkitystä on annettava ennen kolmea ensimmäistä annosta (ks. kohta 4.2).

Potilaita on neuvottava hakeutumaan kiireellisesti lääketieteelliseen hoitoon, jos heille ilmaantuu sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä.

Ensimmäisten sytokiinioireyhtymän oireiden ilmetessä ELREXFIO-hoito on keskeytettävä ja potilaan sairaalahoidon tarve on arvioitava välittömästi. Sytokiinioireyhtymä pitää hoitaa kohdan 4.2 suositusten mukaisesti ja lisähoitotoimenpiteitä on harkittava paikallisen hoitoyksikön hoito-ohjeistojen mukaisesti. Sytokiinioireyhtymän tukihoitoa (kuumetta alentavia lääkkeitä, laskimonsisäistä nestehoitoa, vasopressoreita, IL-6:n tai IL-6-reseptorin estäjiä, lisähappea jne.) on annettava tarpeen mukaan. Laboratoriotutkimuksia disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation, hematologisten parametrien sekä keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan tutkimiseksi tulee harkita.

Neurologiset haittavaikutukset, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä

ELREXFIO-hoidon jälkeen voi ilmetä vakavia tai henkeä uhkaavia neurologisia haittavaikutuksia, mukaan lukien ICANS-oireyhtymää (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee seurata hoidon aikana poikkeavien neurologisten oireiden ja löydösten (esim. alentunut tajunnantaso, kohtaukset ja/tai motorinen heikkous) havaitsemiseksi.

Potilaita on neuvottava hakeutumaan kiireellisesti lääketieteelliseen hoitoon, jos heille ilmaantuu poikkeavia neurologisia oireita tai löydöksiä.

Neurologisten hättävien vaikutusten, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmetessä ELREXFIO-hoito on keskeytettävä ja neurologista arviointia on harkittava. Neurologisten hättävien vaikutusten (esim. ICANS-oireyhtymän) yleiset hoito-ohjeet on esitetty yhteenvetona taulukossa 3 (ks. kohta 4.2).

Potilaita on ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi kehoitettava olemaan ajamatta ajoneuvoa tai käyttämättä raskaita tai mahdollisesti vaarallisia koneita nostovaiheen hoito-ohjelman aikana ja 48 tuntia sen jälkeen, kun he ovat saaneet kunkin kahdesta nostovaiheen annoksesta, sekä silloin, jos heillä ilmenee uusia neurologisia oireita (ks. kohdat 4.2 ja 4.7).

Infektiot

ELREXFIO-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vaikea-asteisia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita infektioita (ks. kohta 4.8). ELREXFIO-hoidon aikana on esiintynyt uusia tai uudelleen aktivoituneita virusinfektioita, mukaan lukien sytomegalovirusinfektion ilmaantuminen tai uudelleen aktivoituminen. ELREXFIO-hoidon aikana on ilmennyt myös progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

Hoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on aktiivisia infektioita. Potilaita tulee seurata infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ennen ELREXFIO-hoitoa ja hoidon aikana, ja infektiot on hoidettava asianmukaisesti. ELREXFIO-hoito on keskeytettävä infektion vaikeusasteen perusteella taulukossa 4 muiden ei-hematologisten hättävien vaikutusten osalta esitetyn mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Estolääkityksenä on annettava mikrobilääkkeitä (esim. *pneumocystis jirovecii*n aiheuttaman keuhkokuumeen ennaltaehkäisyyn) ja viruslääkkeitä (esim. *herpes zoster* -viruksen uudelleen aktivoitumisen ennaltaehkäisyyn) paikallisen hoitoyksikön hoito-ohjeistojen mukaisesti.

Neutropenia

ELREXFIO-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

Täydellinen verenkuvasta tulee määrittää lähtötilanteesta ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. ELREXFIO-hoito on keskeytettävä taulukossa 4 esitetyn mukaisesti (ks. kohta 4.2). Neutropeenisiä potilaita pitää seurata infektioiden oireiden havaitsemiseksi. Tukihoitoa tulee antaa paikallisen hoitoyksikön hoito-ohjeistojen mukaisesti.

Hypogammaglobulinemia

ELREXFIO-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8).

Immunoglobuliinien pitoisuuksia tulee seurata hoidon aikana. Ihon alle tai laskimoon annettavaa immunoglobuliinihoitoa on harkittava, jos IgG-pitoisuus laskee alle 4 000 mg/l, ja potilaita tulee hoitaa paikallisen hoitoyksikön hoito-ohjeistojen, mukaan lukien infektioiden ehkäisyä ja mikrobilääkeprofylaksiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikainen käyttö

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla aikaansaadun immunisaation turvallisuutta ELREXFIO-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei ole suositeltavaa neljään viikkoon ennen ensimmäistä annosta, hoidon aikana eikä vähintään neljään viikkoon hoidon jälkeen.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

ELREXFIO-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

ELREXFIO-hoidon aloittamiseen liittyvä sytokiiniin alkuvaiheen vapautuminen voi suppressoida CYP450-entsyymejä. Yhteisvaikutusten riski on oletettavasti suurin nostovaiheen hoito-ohjelman aikana ja enintään 14 päivää sen jälkeen sekä sytokiinioireyhtymän aikana ja enintään 14 päivää sytokiinioireyhtymän ilmenemisen jälkeen. Tämän ajanjakson aikana toksisuutta tai lääkeaineiden pitoisuuksia tulee seurata potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kapean terapeuttisen indeksin omaavia herkkiä CYP-substraatteja (esim. siklosporiini, fenytoiini, sirolimuusi ja varfariini). Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen annosta pitää tarvittaessa muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Ennen kuin ELREXFIO-hoito aloitetaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee varmistaa, ovatko he raskaana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä ELREXFIO-hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa ihmisiä tai eläimiä koskevia tietoja, joiden perusteella voitaisiin arvioida elranatamabin käytöstä raskauden aikana aiheutuvia riskejä. Ihmisen immunoglobuliinin (IgG) tiedetään läpäisevän istukan ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Vaikutusmekanisminsa perusteella elranatamabi voi vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, minkä vuoksi ELREXFIO-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

ELREXFIO-valmisteeseen liittyy hypogammaglobulinemiaa, joten ELREXFIO-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen vauvan immunoglobuliinipitoisuuksien tutkimista pitää harkita.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö elranatamabi ihmisen rintamaitoon tai eläinten maitoon tai vaikuttaako se rintaruokittuun vauvaan tai maidontuotantoon. Ihmisen immunoglobuliinien (IgG) tiedetään erittyvän rintamaitoon. Rintaruokittuun vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, minkä vuoksi imetystä ei suositella ELREXFIO-hoidon aikana eikä 6 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Elranatamabin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Elranatamabin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole selvitetty eläinkokeiden avulla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ELREXFIO-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

ELREXFIO-hoitoa saavilla potilailla on ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi alentuneen tajunnantason riski (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta ajoneuvoa ja käyttämättä raskaita tai mahdollisesti vaarallisia koneita ELREXFIO-valmisteen nostovaiheen hoito-ohjelman

aikana ja 48 tuntia sen jälkeen, kun he ovat saaneet kunkin kahdesta nostovaiheen annoksesta, sekä silloin, jos heillä ilmenee uusia neurologisten hättävien vaikutusten oireita, kunnes neurologiset oireet ovat hävinneet (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.8 Hättävien vaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä hättävien vaikutuksia ovat sytokiiniöireyhtymä (57,9 %), anemia (54,1 %), neutropenia (45,9 %), uupumus (44,8 %), ylähengitystieinfektio (42,6 %), pistoskohdan reaktio (38,3 %), ripuli (41,5 %), keuhkokuume (38,3 %), trombosytopenia (36,1 %), lymfopenia (30,1 %), vähentynyt ruokahalu (27,3 %), kuume (28,4 %), ihottuma (27,9 %), nivelkipu (25,7 %), hypokalemia (23,5 %), pahoinvointi (21,9 %), kuiva iho (21,9 %) ja hengenahdistus (20,8 %).

Vakavia hättävien vaikutuksia ovat keuhkokuume (31,7 %), sepsis (15,8 %), sytokiiniöireyhtymä (12,6 %), anemia (5,5 %), ylähengitystieinfektio (5,5 %), virtsatieinfektio (3,8 %), kuumeinen neutropenia (2,7 %), ripuli (2,7 %), hengenahdistus (2,2 %) ja kuume (2,2 %).

Hättävien vaikutustaulukko

Taulukossa 6 on esitetty yhteenveto hättävien vaikutuksista, joita raportoitiin ELREXFIO-valmistetta suositellulla hoito-ohjelmalla saaneilla potilailla (N = 183 mukaan lukien 64 potilasta, joita oli aiemmin hoidettu BCMA:han kohdennetulla lääkevasta-ainekonjugaattilla (ADC-hoito) tai jotka olivat saaneet CAR-T-soluhoidon (tutkimusta tukeva kohortti BJ). Hoidon keston mediaani oli 4,1 (vaihteluväli: 0,03–20,3) kuukautta. ELREXFIO-valmisteen turvallisuutta arvioitiin myös hoitoa saaneissa koko potilasjoukossa (N = 265) eikä muita hättävien vaikutuksia tunnistettu.

Hättävien vaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyksien mukaisesti. Esiintyvyyden luokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - <1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - <1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - <1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Hättävien vaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa hättävien vaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä (jos soveltuva).

Taulukko 6. Hättävien vaikutukset MagnetisMM-3-tutkimuksessa ELREXFIO-hoitoa suositeltuina annoksina saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmäluokitus	Hättävien vaikutus	Esiintyvyys (kaikki vaikeusasteet)	N = 183	
			Kaikki vaikeus- asteet (%)	Vaikeus- aste 3 tai 4 (%)
Infektiot	Keuhkokuume ^a	Hyvin yleinen	38,3	25,7
	Sepsis ^b	Hyvin yleinen	18,6	13,1
	Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	42,6	6,0
	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	13,7	6,0
	Sytomegalovirusinfektio ^c	Yleinen	9,3	2,2
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	45,9	44,3
	Anemia	Hyvin yleinen	54,1	42,6
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	36,1	26,2
	Lymfopenia	Hyvin yleinen	30,1	27,9
	Leukopenia	Hyvin yleinen	18,6	13,1
	Kuumeinen neutropenia	Yleinen	2,7	2,7
Immuunijärjestelmä	Sytokiiniöireyhtymä	Hyvin yleinen	57,9	0,5
	Hypogammaglobulinemia	Hyvin yleinen	16,4	2,7
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	27,3	1,1
	Hypokalemia	Hyvin yleinen	23,5	9,3
	Hypofosfatemia	Yleinen	6,6	0,5

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys (kaikki vaikeusasteet)	N = 183	
			Kaikki vaikeus- asteet (%)	Vaikeus- aste 3 tai 4 (%)
Hermosto	Perifeerinen neuropatia ^d	Hyvin yleinen	16,9	1,1
	Päänsärky	Hyvin yleinen	19,7	0
	ICANS-oireyhtymä*	Yleinen	3,3	1,1
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	20,8	4,9
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	41,5	2,7
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	21,9	0
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^e	Hyvin yleinen	27,9	0
	Kuiva iho	Hyvin yleinen	21,9	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen	25,7	1,6
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktio	Hyvin yleinen	38,3	0
	Kuume	Hyvin yleinen	28,4	3,3
	Uupumus	Hyvin yleinen	44,8	6,0
Tutkimukset	Suurentunut transaminaasipitoisuus	Hyvin yleinen	16,9	5,5

* Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

- Keuhkkokuume käsittää seuraavat: keuhkkokuume, COVID-19:n aiheuttama keuhkkokuume, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, alahengitystieinfektio, alahengitysteiden bakteeri-infektio, alahengitysteiden sieni-infektio, *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkkokuume, adenoviruksen aiheuttama keuhkkokuume, bakteerin aiheuttama keuhkkokuume, sytomegaloviruksen aiheuttama keuhkkokuume, sieni-infektion aiheuttama keuhkkokuume, influenssan aiheuttama keuhkkokuume, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttama keuhkkokuume, viruksen aiheuttama keuhkkokuume, atyyppinen keuhkkokuume, koronaviruksen aiheuttama keuhkkokuume, hemofiluksen aiheuttama keuhkkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkkokuume, RS-viruksen aiheuttama keuhkkokuume, aspiraatiokeuhkkokuume.
- Sepsis käsittää seuraavat: sepsis, bakteremia, laitteeseen liittyvä bakteremia, laitteeseen liittyvä sepsis, kolibakteerin aiheuttama bakteremia, kolibakteerin aiheuttama sepsis, *Klebsiella pneumoniae* aiheuttama sepsis, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttama sepsis, septinen shokki, stafylokokin aiheuttama bakteremia, stafylokokin aiheuttama sepsis, streptokokin aiheuttama sepsis, urosepsis, kampylobakteerin aiheuttama bakteremia.
- Sytomegalovirusinfektio käsittää seuraavat: sytomegaloviruksen uudelleen aktivoituminen, sytomegalovirusinfektio, sytomegaloviruskorioretiiniitti, sytomegaloviruksen aiheuttama gastroenteriitti, sytomegalovirusviremia
- Perifeerinen neuropatia käsittää seuraavat: perifeerinen sensorinen neuropatia, parestesia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, dysestesia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, Guillain–Barrén oireyhtymä, hypestesia, neuralgia, polyneuropatia.
- Ihottuma käsittää seuraavat: kesivä ihottuma, yleistynyt kesivä ihottuma, punoitus, käsi-jalkaoireyhtymä, ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, symmetrinen taivealueiden lääke-eksanteema, epidermolyyysi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää esiintyi 57,9 %:lla potilaista, jotka saivat ELREXFIO-hoitoa suositellun hoitoaikataulun mukaisesti; 43,7 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä oli vaikeusastetta 1, 13,7 %:lla vaikeusastetta 2 ja 0,5 %:lla vaikeusastetta 3. Useimmilla potilailla sytokiinioireyhtymä ilmeni nostovaiheen annoksen 1 jälkeen (43,2 %) tai nostovaiheen annoksen 2 jälkeen (19,1 %), ja 7,1 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä ilmeni ensimmäisen täyden hoitoannoksen jälkeen ja 1,6 % potilaista sitä seuraavan annoksen jälkeen. Toistuvaa sytokiinioireyhtymää esiintyi 13,1 %:lla potilaista. Sytokiinioireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–9) päivää viimeisimmän annoksen jälkeen, ja keston mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–19) päivää.

Potilailla, joille kehittyi sytokiinioireyhtymä, ilmeni lisäksi oireina kuumetta (99,0 %), hypotensiota (21,0 %) ja hypoksiaa (11,4 %), ja 34 % sai sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabia (tai siltuksimabia) ja 15,1 % kortikosteroideja.

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

ICANS-oireyhtymää esiintyi 3,3 %:lla potilaista sen jälkeen, kun he olivat saaneet ELREXFIO-hoitoa

suositellun hoito-ohjelman mukaisesti; 0,5 %:lla potilaista ICANS-oireyhtymä oli vaikeusastetta 1, 1,6 %:lla vaikeusastetta 2 ja 1,1 %:lla vaikeusastetta 3. Suurimmalla osalla potilaista (2,7 %) ICANS-oireyhtymä ilmeni nostovaiheen annoksen 1 jälkeen, yhdellä potilaalla (0,5 %) ICANS-oireyhtymä ilmeni nostovaiheen annoksen 2 jälkeen ja yhdellä potilaalla (0,5 %) ICANS-oireyhtymä ilmeni sitä seuraavan annoksen jälkeen. Toistuvaa ICANS-oireyhtymää esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3 (vaihteluväli: 1–4) päivää viimeisimmän annoksen jälkeen, ja keston mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–18) päivää.

ICANS-oireyhtymä voi ilmentyä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän lieventymisen jälkeen tai ilman sytokiinioireyhtymää. Yleisimpiä ICANS-oireyhtymän oireita olivat alentunut tajunnantaso ja vaikeusastetta 1 tai 2 vastaavat ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) -pisteet (ks. taulukko 3). Potilaista, joille kehittyi ICANS-oireyhtymä, 66,7 % sai kortikosteroideja, 33,3 % tosilitsumabia (tai siltuksimabia), 33,3 % levetirasetaamia ja 16,7 % anakinraa ICANS-oireyhtymän hoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus yliannostuksesta on minimaalista. Suurinta siedettyä elranatamabiannosta ei ole määritetty. Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu annos on ollut 76 mg kerran viikossa.

Hoito

Yliannostuksen tapauksessa potilasta on seurattava mahdollisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja asianmukainen tukihoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX32

Vaikutusmekanismi

Elranatamabi on kaksoisspesifinen T-soluihin sitoutuva vasta-aine, joka kiinnittyy T-solujen CD3-epsilonketjuun ja plasmakosolujen, plasmablastien ja multippelin myelooman solujen pinnalla ilmentyvään B-solujen kypsymisantigeeniin (BCMA). Natiivin T-solureseptorin spesifisyys tai riippuvuus MHC (major histocompatibility complex) -luokan 1 molekyyleistä ei vaikuta elranatamabin sitoutumiseen kasvainsolujen BCMA:han ja T-solujen CD3:een. Elranatamabi aktivoi

T-solut, mikä sai aikaan proinflammatoristen sytokiinien vapautumisen ja multipppelin myelooman solujen hajoamisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immunogeenisuus

Annettaessa MagnetisMM-3-tutkimuksessa elranatamabia suositellulla annostuksella elranatamabivasta-aineita havaittiin 9,5 %:lla tutkittavista. Ei ole näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen; tietoja on kuitenkin vielä rajallisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma

Monoterapiana annetun ELREXFIO-hoidon tehoa arvioitiin avoimessa, satunnaistamattomassa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (MagnetisMM-3) uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta multippleiä myeloomaa sairastavilla potilalla. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka olivat hoitoon reagoimattomia vähintään yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immuunivasteen muuntajalle ja yhdelle anti-CD38 -monoklonaaliselle vasta-aineelle. MagnetisMM-3-tutkimukseen osallistui 123 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BCMA:han kohdennettua hoitoa (tutkimuksen avainkohortti A). Tutkimukseen mukaan hyväksyttäessä potilailla oli IMWG (international myeloma working group) -kriteerien mukaan mitattavissa oleva tauti. Tutkimukseen osallistui potilaita, joiden ECOG-pisteet olivat ≤ 2 , joilla oli lähtötilanteessa hyväksyttävä luuytimen (absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1,0 \times 10^9/l$, trombosyyttimäärä $\geq 25 \times 10^9/l$, hemoglobiinipitoisuus ≥ 80 g/l), munuaisten (CrCL ≥ 30 ml/min) ja maksan [aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) $\leq 2,5 \times$ normaalin viitearvon yläraja [upper limit of normal, ULN], kokonaisbilirubiini $\leq 2 \times$ ULN) toiminta ja vasemman kammion ejektiofraktio ≥ 40 %. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli kytevä multippeli myelooma, aktiivinen plasmaklasoluleukemia, amyloidoosi, POEMS (polyneuropatia, organomegalia, endokrinopatia, monoklonaalinen plasmaklasolautauti, ihomuutokset) -oireyhtymä, aktiivisia infektioita, kliinisesti merkittäviä neuropatioita ja sydän- ja verisuonisairaus, ja jotka olivat saaneet kantasolusiirron tutkimukseen mukaan hyväksymistä edeltävien 12 viikon aikana.

Potilaat saivat ELREXFIO-valmistetta ihon alle annettuna nostovaiheen annoksena 12 mg hoitopäivänä 1 ja 32 mg hoitopäivänä 4, minkä jälkeen he saivat ensimmäisen täyden ELREXFIO-hoitoannoksen 76 mg hoitopäivänä 8. Tämän jälkeen potilaat saivat 76 mg kerran viikossa. 24 viikon kuluttua niiden potilaiden, jotka saavuttivat IMWG-luokituksen mukaisen osittaisen vasteen tai tätä paremman vasteen vähintään kahden kuukauden ajaksi, annostusväli muutettiin viikoittaisesta annostuksesta kerran kahdessa viikossa tapahtuvaksi ja vähintään 24 viikon ajan 76 mg kerran kahdessa viikossa saaneiden annostusväli muutettiin kerran kahdessa viikossa annostuksesta kerran neljässä viikossa tapahtuvaksi (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksen avainkohortissa A hoidettujen 123 potilaan iän mediaani oli 68 (vaihteluväli: 36–89) vuotta ja potilaista 19,5 % oli ≥ 75 -vuotiaita. 44,7 % potilaista oli naisia; 58,5 % valkoihoisia, 13,0 % aasialaisia, 8,9 % latinoja ja 7,3 % tummaihoisia. Tutkimukseen otettaessa 22,8 %:lla tauti oli R-ISS-luokituksen mukaan vaiheessa I, 55,3 %:lla vaiheessa II ja 15,4 %:lla vaiheessa III. Ajan mediaani multipppelin myelooman diagnoosista tutkimukseen mukaan hyväksymiseen oli 72,9 (vaihteluväli: 16–228) kuukautta. Potilaiden aiemmin saamien hoitolinjojen mediaani oli 5 (vaihteluväli: 2–22); 96,0 %:lla aiempia hoitolinjoja oli ≥ 3 . 96,7 % oli kolmen lääkeluokan osalta hoitoon reagoimattomia ja 95,9 % viimeisimmän saamansa hoitolinjan osalta hoitoon reagoimattomia. 68,3 % oli aiemmin saanut autologisen kantasolusiirron ja 5,7 % allogeenisen kantasolusiirron. Korkean riskin sytogeneettisiä löydöksiä [t(4;14), t(14;16) tai del(17p)] esiintyi 25,2 %:lla potilaista. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) mukaan 31,7 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa ekstraskelettinen tauti (mikä tahansa plasmaklasolukasvain [ekstraskelettinen ja/tai paraskellettinen] ja pehmytkudoskomponentti).

Tehoa koskevat tulokset perustuivat vasteosuuteen ja vasteen keston, jotka sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho määrittä IMWG-kriteerien perusteella. Tehoa koskevat tulokset tutkimuksen

avainkohortista A on esitetty taulukossa 7. Vasteen saaneilla potilailla ensimmäisen annoksen jälkeisen seurannan keston mediaani oli 27,9 (vaihteluväli: 3,6–36,8) kuukautta.

Taulukko 7. MagnetisMM-3-tutkimus – tehoa koskevat tiedot: tutkimuksen avainkohortti A

	Potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BCMA:han kohdennettua hoitoa (tutkimuksen avainkohortti A)
	Kaikki hoidetut (N = 123)
Objektiivinen vasteosuus (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95 %:n luottamusväli)	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	20 (16,3 %)
Täydellinen vaste (CR)	26 (21,1 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	23 (18,7 %)
Osittainen vaste (PR)	6 (4,9 %)
Täydellinen vasteosuus (sCR+CR), n (%) (95 %:n luottamusväli)	46 (37,4 %) (28,8; 46,6)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (kuukausina)	
Vasteen saaneiden lukumäärä	75
Mediaani	1,22
Vaihteluväli	(0,9; 7,4)
Vasteen kesto (kuukausina)	
Vasteen saaneiden lukumäärä	75
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	NE (NE, NE)
Osuus 12 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)	73,4 (61,4; 82,1)
Osuus 24 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)	66,9 (54,4; 76,7)
MRD-negatiivisten osuus^a potilailla, jotka saivat täydellisen vasteen tai täydellisen vasteen lisäehdoin ja joiden MRD oli arvioitavissa (täydellisen vasteen tai täydellisen vasteen lisäehdoin saaneista 46 potilaasta 31:llä MRD oli arvioitavissa) n (%) 95 %:n luottamusväli (%)	 28 (90,3 %) (74,2; 98,0)

Lyhenteet: NE = not estimable (ei arvioitavissa); MRD = minimal residual disease (minimaalinen jäännöstitäuti).

a. Kynnysarvon 10^{-5} mukaan, next generation sequencing clonoSEQ -menetelmä (Adaptive Biotechnologies).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ELREXFIO-valmisteen käytöstä multipelin myelooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset parametrit esitetään muodossa sitoutumattoman elranatamabin geometrisen keskiarvo (variaatiokerroin [CV] %) ellei muuta ole mainittu. Ensimmäisen ihon alle annetun elranatamabiannoksen jälkeen C_{max} - ja AUC_{tau} -arvot suurenivat suhteessa annokseen arvioitavissa olevan ihonalaisen annoksen vaihteluvälillä (noin 6–76 mg). Kumulaatiosuhteen mediaani 24 viikon viikoittaisen annostelun jälkeen verrattuna ensimmäiseen ihon alle annettuun 76 mg:n

elranatamabiannokseen oli C_{max} -arvon osalta 6,6-kertainen ja AUC_{tau} -arvon osalta 11,2-kertainen. Ennustetut C_{avg} -, C_{max} - ja C_{trough} -arvot ja havaittu C_{trough} -arvo on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8. Elranatamabin farmakokineettiset parametrit suositellun annoksen jälkeen

Ajankohta	Parametrit			
	Ennustettu			Havaittu
	C_{avg} (mikrog/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	C_{trough} (mikrog/ml)	C_{trough}^d (mikrog/ml)
Viikoittaisen annostuksen päättyessä (viikko 24) ^a	32,0 (46 %)	33,0 (46 %)	30,5 (48 %)	32,2 (71 %)
Vakaa tila (annostus kerran kahdessa viikossa) ^{a, b}	17,7 (53 %)	19,5 (51 %)	15,1 (60 %)	16,5 (59 %)
Vakaa tila (annostus kerran neljässä viikossa) ^{a, c}	8,8 (58 %)	11,5 (54 %)	5,9 (78 %)	6,7 (76 %)

- a. Ennustetut farmakokineettiset parametrit on raportoitu potilaista, jotka ovat saaneet hoitovasteen.
b. Ennustettu vakaan tilan elranatamabialtistus annostuksella kerran kahdessa viikossa arvioitiin viikolla 48.
c. Ennustettu vakaan tilan elranatamabialtistus annostuksella kerran neljässä viikossa arvioitiin viikolla 72.
d. Havaittu elranatamabin C_{trough} -arvo esitetään geometrisenä keskiarvona (variaatiokerroin, %). Vakaan tilan C_{trough} -arvo kuvastaa annosta edeltävää pitoisuutta seuraavasti: viikoittaisessa annostelussa 7. hoitosyklin 1. päivänä (n = 40), antovälillä kerran kahdessa viikossa 13. hoitosyklin 1. päivänä (n = 23) ja antovälillä kerran neljässä viikossa 25. hoitosyklin 1. päivänä (n = 10).

Imeytyminen

Annettaessa elranatamabia ihon alle ennustettu keskimääräinen biologinen hyötyosuus oli 56,2 %. Ihon alle annetun elranatamabiannoksen jälkeen T_{max} -arvon mediaani oli 3–7 päivää kaikilla annostasoilla.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella sitoutumattoman elranatamabin ennustettu jakautumistilavuuden keskiarvo oli keskustilassa 4,78 l (69 %:n variaatiokerroin) ja ääreistilassa 2,83 l.

Eliminaatio

Elranatamabin ennustettu puoliintumisajan geometrinen keskiarvo on 22 päivää (64 %:n variaatiokerroin) viikolla 24 viikoittaisten 76 mg:n annosten jälkeen. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella elranatamabin ennustettu puhdistuman keskiarvo oli 0,324 l/päivä (100 %:n variaatiokerroin).

Erityiset potilasryhmät

Elranatamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja iän (36–89 vuotta), sukupuolen (167 miestä, 154 naista), etnisen taustan (193 valkoihoista, 49 aasialaista, 29 tummaihoista) eikä painon (37–160 kg) perusteella arvioituna.

Munuaisten vajaatoiminta

Elranatamabilla ei ole tehty tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, etteivät lievä munuaisten vajaatoiminta ($eGFR \geq 60 - < 90$ ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR \geq 30 - < 60$ ml/min/1,73 m²) vaikuttaneet merkitsevästi elranatamabin farmakokinetiikkaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on saatavissa vain vähän tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Elranatamabilla ei ole tehty tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, ettei lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT tai kokonaisbilirubiinipitoisuus $\leq \text{ULN}$ ja ASAT $> \text{ULN}$) vaikuttanut merkittävästi elranatamabin farmakokinetiikkaan. Keskivaikeaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5\text{--}3,0 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT) tai vaikeaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 3,0 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavissa tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Elranatamabin karsinogeenisen tai genotoksisen potentiaalin arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia eläimillä.

Lisääntymistoksisuus ja hedelmällisyys

Elranatamabilla ei ole tehty eläinkokeita hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi.

Sukukypsillä jaavanmakakeilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä toistuvien annosten toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa ei todettu merkittäviä vaikutuksia urosten eikä naaraiden lisääntymiselimiin, kun ihon alle annettiin enintään annoksia 6 mg/kg/viikko (noin 6,5-kertainen suurimpaan ihmisille suositeltavaan annokseen nähden perustuen altistuksen AUC-arvoon).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän injektiopullojen avaamisen jälkeen ja käyttöön valmistelluissa ruiskuissa kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 7 vuorokauden ajan 2 °C – 8 °C:ssa ja 24 tunnin ajan enintään 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysajan ei tulisi tavallisesti olla

pitempi kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste, liuos

1,1 ml liuosta injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on alumiinisinetillä varustettu tulppa (butyylikumia) ja irti napsautettava (flip-off) korkki. Sisältää 44 mg elranatamabia. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste, liuos

1,9 ml liuosta injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on alumiinisinetillä varustettu tulppa (butyylikumia) ja irti napsautettava (flip-off) korkki. Sisältää 76 mg elranatamabia. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste on käyttövalmis liuos, jota ei tarvitse laimentaa ennen antamista. Älä ravista.

ELREXFIO on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalean ruskehtava liuos. Liuosta ei pidä antaa, jos se on värjäytynyt tai siinä on hiukkasia.

ELREXFIO-valmisteen valmistelussa ja annossa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Valmisteluohjeet

ELREXFIO 40 mg/ml injektioneste, liuos injektiopullot ovat vain kertakäyttöön.

ELREXFIO-valmisteen valmistelussa on noudatettava alla annettuja ohjeita (ks. taulukko 9) tarvittavan annoksen mukaan. Nostovaiheen kumpaankin annokseen suositellaan käyttämään 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) kerta-annosinjektiopulloa.

Taulukko 9. ELREXFIO-valmisteen valmisteluohjeet

Tarvittava annos	Annoksen tilavuus
12 mg (nostovaiheen annos 1)	0,3 ml
32 mg (nostovaiheen annos 2)	0,8 ml
76 mg (täysi hoitoannos)	1,9 ml

Hävittäminen

Kertakäytön jälkeen injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt sisältö on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. joulukuuta 2023
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.5.2025

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.