

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 44 mg elranatamabu v 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 76 mg elranatamabu v 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab je IgG2 kappa bispecifická protilátka derivovaná ze dvou monoklonálních protilátek (mAb). Elranatamab se vyrábí za použití dvou rekombinantních buněčných linií ovariálních buněk křečička čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle nahnědlý roztok s pH 5,8 a osmolaritou přibližně 301 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ELREXFIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň tři předchozí terapie, včetně imunomodulancia, inhibitoru proteazomu a anti-CD38 protilátky, a při poslední terapii u nich došlo k progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a vést lékař se zkušenostmi v léčbě mnohočetného myelomu.

Přípravek ELREXFIO podává formou subkutánní injekce zdravotnický pracovník s náležitě proškoleným zdravotnickým personálem a vhodným zdravotnickým vybavením ke zvládnutí závažných reakcí, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (CRS, *cytokine release syndrome*) a syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. Je třeba vyloučit jakoukoli možnost aktivních infekcí a/nebo těhotenství u žen ve fertilním věku (viz bod 4.4 a 4.6).

Dávkování

Doporučené dávkovací schéma

Doporučené dávky jsou navyšující se (tzv. step-up) dávky 12 mg 1. den a 32 mg 4. den, následované plnou léčebnou dávkou 76 mg týdně od 2. týdne do 24. týdne (viz tabulka 1).

U pacientů, kteří dostali nejméně 24týdenní léčbu a dosáhli odpovědi, se má interval dávkování změnit na režim podávání jednou za dva týdny.

Přípravek ELREXFIO je třeba podávat v souladu se step-up dávkovacím schématem v tabulce 1 z důvodu snížení incidence a závažnosti CRS a ICANS. Vzhledem k riziku CRS a ICANS je třeba u pacientů monitorovat známky a příznaky po dobu 48 hodin po podání každé ze 2 step-up dávek a poučit je, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení (viz bod 4.4).

Tabulka 1. Dávkovací schéma přípravku ELREXFIO

| Dávkovací schéma | Týden/den | Dávka | |
|--|---------------------------|--------------------|---------------------------|
| Step-up dávkování ^{a,b} | 1. týden: 1. den | 1. step-up dávka | 12 mg |
| | 1. týden: 4. den | 2. step-up dávka | 32 mg |
| Týdenní dávkování ^{a,c,d} | 2.–24. týden: 1. den | Plná léčebná dávka | 76 mg jednou týdně |
| Dávkování jednou za 2 týdny ^{d,e} | Od 25. týdne dále: 1. den | Plná léčebná dávka | 76 mg jednou za dva týdny |

a. Premedikaci je třeba podat před prvními třemi dávkami přípravku ELREXFIO.

b. Mezi 1. step-up dávkou (12 mg) a 2. step-up dávkou (32 mg) je třeba zachovat odstup minimálně 2 dny.

c. Mezi 2. step-up dávkou (32 mg) a první plnou léčebnou dávkou (76 mg) je třeba zachovat odstup minimálně 3 dny.

d. Mezi dávkami je třeba zachovat odstup minimálně 6 dní.

e. U pacientů, kteří dosáhli odpovědi.

Poznámka: Doporučení ohledně obnovení podávání přípravku ELREXFIO po odložení dávek viz tabulka 5.

Doporučená premedikace

Následující premedikaci za účelem snížení rizika CRS je třeba podat přibližně 1 hodinu před prvními třemi dávkami přípravku ELREXFIO, které zahrnují 1. step-up dávku, 2. step-up dávku a první plnou léčebnou dávku, jak je popsáno v tabulce 1 (viz bod 4.4):

- paracetamol 500 mg perorálně (nebo ekvivalent);
- dexamethason 20 mg perorálně nebo intravenózně (nebo ekvivalent);
- difenhydramin 25 mg perorálně (nebo ekvivalent).

Je třeba zvážit profylaktickou antimikrobiální a antivirotickou léčbu v souladu s místními klinickými doporučeními postupy (viz bod 4.4).

Úpravy dávek na základě toxicity

Snížení dávek přípravku ELREXFIO se nedoporučuje. Ke zvládnutí toxicity může být nutné odložení dávek (viz bod 4.4).

Doporučené postupy pro případ nežádoucích účinků CRS viz tabulka 2 a ICANS viz tabulka 3.

Doporučené postupy pro případ jiných nežádoucích účinků viz tabulka 4.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS je nutné identifikovat na základě klinických projevů (viz bod 4.4). U pacientů je třeba vyšetřit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze a poskytnout jim léčbu. Dle potřeby se má podávat podpůrná terapie CRS (mimo jiné zahrnující antipyretika, podpůrné intravenózní podávání tekutin/rehydratace, vazopresorů, inhibitorů IL-6 nebo receptoru IL-6, substituci kyslíku atd.). K monitorování diseminované intravaskulární koagulace (DIC), hematologických parametrů a také funkce plic, srdce, ledvin a jater se má zvážit laboratorní testování.

Tabulka 2. Doporučení pro léčbu CRS

| Stupeň ^a | Přítomné příznaky | Postupy |
|--------------------------|---|--|
| 1. stupeň | Teplota ≥ 38 °C ^b | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do odeznění CRS.^c • Poskytněte podpůrnou terapii. |
| 2. stupeň | Teplota ≥ 38 °C buď s: <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzí reagující na tekutiny bez nutnosti podání vazopresorů, a/nebo • nutností podávání kyslíku nízkoprůtokovou nazální kanylou^d nebo pomocí masky v blízkosti obličeje (<i>blow-by</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do odeznění CRS.^c • Poskytněte podpůrnou terapii. • Monitorujte pacienty denně po dobu 48 hodin po další dávce přípravku ELREXFIO. Poučte pacienty, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení. |
| 3. stupeň (první výskyt) | Teplota ≥ 38 °C buď s: <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzí s nutností podání jednoho vazopresoru s vazopresinem nebo bez vazopresinu, a/nebo • nutností podávání kyslíku vysokoprůtokovou nazální kanylou^d, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou (<i>non-rebreather</i>) maskou nebo maskou s Venturiho tryskou | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do odeznění CRS.^c • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. • Před další dávkou přípravku ELREXFIO podejte premedikaci. • Monitorujte pacienty denně po dobu 48 hodin po další dávce přípravku ELREXFIO. Poučte pacienty, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení. |
| 3. stupeň (relaps) | Teplota ≥ 38 °C buď s: <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzí s nutností podání jednoho vazopresoru s vazopresinem nebo bez vazopresinu, a/nebo • nutností podávání kyslíku vysokoprůtokovou nazální kanylou^d, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou (<i>non-rebreather</i>) maskou nebo maskou s Venturiho tryskou | <ul style="list-style-type: none"> • Trvale vysad'te terapii. • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. |
| 4. stupeň | Teplota ≥ 38 °C buď s: <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzí s nutností opakovaného podání vazopresorů (vyjma vazopresinu), a/nebo • nutností podávání kyslíku za použití pozitivního tlaku (např. kontinuálního pozitivního tlaku v dýchacích cestách [CPAP], dvojúrovňového pozitivního tlaku v dýchacích cestách [BiPAP], intubace a mechanické ventilace) | <ul style="list-style-type: none"> • Trvale vysad'te terapii. • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. |

a. Na základě stupnice Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT) z roku 2019 pro CRS.

b. Připisuje se CRS. Horečka nemusí být vždy přítomna souběžně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervenční terapií, například antipyretiky nebo anticytokiny.

c. Doporučení ohledně obnovení podávání přípravku ELREXFIO po odložení dávek viz tabulka 5.

d. Nízkoprůtoková nazální kanyla je ≤ 6 l/min a vysokoprůtoková nazální kanyla je > 6 l/min.

Neurotoxická, včetně ICANS

Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Pacienty je třeba okamžitě vyšetřit a poskytnout jim léčbu podle závažnosti. V případě závažné a život ohrožující neurotoxikity se má poskytnout podpůrná terapie, která může zahrnovat intenzivní péči. Pacienty, u kterých po předchozí dávce přípravku ELREXFIO došlo k ICANS 2. nebo vyššího stupně, je třeba poučit, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení, a každý den po dobu 48 hodin po další dávce u nich monitorovat známky a příznaky.

Tabulka 3. Doporučení pro léčbu ICANS

| Stupeň ^a | Přítomné příznaky ^b | Postupy |
|--------------------------|--|---|
| 1. stupeň | Skóre ICE 7–9 ^c nebo snížený stupeň vědomí ^d : pacient se probudí spontánně | <ul style="list-style-type: none">• Odložte léčbu až do odeznění ICANS.^e• Monitorujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem ohledně dalšího vyhodnocení a léčby.• Zvažte profylaxi epileptických záchvatů nesedativními antikonvulzivy (např. levetiracetamem). |
| 2. stupeň | Skóre ICE 3–6 ^c nebo snížený stupeň vědomí ^d : pacient se probudí po oslovení | <ul style="list-style-type: none">• Odložte léčbu až do odeznění ICANS.^e• Podávejte dexamethason^f v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do zmírnění nejméně na 1. stupeň, poté dávku postupně snižujte.• Monitorujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty ohledně dalšího vyhodnocení a léčby.• Zvažte profylaxi epileptických záchvatů nesedativními antikonvulzivy (např. levetiracetamem).• Monitorujte pacienty denně po dobu 48 hodin po další dávce přípravku ELREXFIO. Poučte pacienty, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení. |
| 3. stupeň (první výskyt) | Skóre ICE 0–2 ^c nebo snížený stupeň vědomí ^d : pacient se probudí pouze po taktilním stimulu, nebo epileptické záchvaty ^d , a to buď: <ul style="list-style-type: none">• jakýkoli klinický epileptický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle odezní, nebo• non-konvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které s intervencí odezní, nebo zvýšený intrakraniální tlak: fokální/lokální edém na snímcích pořizovaných neurozobrazovací metodou ^d | <ul style="list-style-type: none">• Odložte léčbu až do odeznění ICANS.^e• Podávejte dexamethason^f v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do zmírnění nejméně na 1. stupeň, poté dávku postupně snižujte.• Monitorujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty ohledně dalšího vyhodnocení a léčby.• Zvažte profylaxi epileptických záchvatů nesedativními antikonvulzivy (např. levetiracetamem).• Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči.• Monitorujte pacienty denně po dobu 48 hodin po další dávce přípravku ELREXFIO. Poučte pacienty, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení. |
| 3. stupeň (relaps) | Skóre ICE 0–2 ^c nebo snížený stupeň vědomí ^d : pacient se probudí pouze po taktilním stimulu | <ul style="list-style-type: none">• Trvale vysadte léčbu.• Podávejte dexamethason^f v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do zmírnění |

| | | |
|-----------|--|---|
| | <p>nebo epileptické záchvaty^d, a to buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakýkoli klinický epileptický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle odezní, nebo • non-konvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které s intervencí odezní, <p>nebo zvýšený intrakraniální tlak: fokální/lokální edém na snímcích pořizovaných neurozobrazovací metodou^d</p> | <p>nejméně na 1. stupeň, poté dávku postupně snižujte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty ohledně dalšího vyhodnocení a léčby. • Zvažte profylaxi epileptických záchvatů nesesedativními antikonvulzivami (např. levetiracetamem). • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. |
| 4. stupeň | <p>Skóre ICE 0^e</p> <p>nebo snížený stupeň vědomí^d, a to buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacienta nelze probudit nebo jeho probuzení vyžaduje silný či opakovaný taktilní stimulus, nebo • stupor či kóma <p>nebo epileptické záchvaty^d, a to buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • život ohrožující prolongovaný epileptický záchvat (> 5 minut), nebo • opakované klinické či elektrické záchvaty, aniž by mezi záchvaty došlo k návratu do stavu na počátku léčby, <p>nebo motorické nálezy^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hluboká fokální motorická slabost, například hemiparéza nebo paraparéza, <p>nebo zvýšený intrakraniální tlak / mozkový edém^d se známkami/příznaky, jako jsou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difúzní mozkový edém na snímcích pořizovaných neurozobrazovací metodou, • decerebrační nebo dekortikační rigidita, • paréza VI. hlavového nervu, • edém papily nebo • Cushingova triáda | <ul style="list-style-type: none"> • Trvale vysadte léčbu. • Podávejte dexamethason^f v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do zmírnění nejméně na 1. stupeň, poté dávku postupně snižujte. • Případně zvažte intravenózní podávání methylprednisolonu v dávce 1 000 mg denně po dobu 3 dní. • Monitorujte neurologické příznaky a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty ohledně dalšího vyhodnocení a léčby. • Zvažte profylaxi epileptických záchvatů nesesedativními antikonvulzivami (např. levetiracetamem). • Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči. |

Zkratky: encefalopatie související s imunitními efektorovými buňkami (ICE).

- Na základě stupnice Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT) z roku 2019 pro ICANS.
- Léčba se stanovuje podle nejzávažnější příhody, kterou nelze připsat žádné jiné příčině.
- Pokud lze pacienta probudit a je schopen podstoupit hodnocení ICE, vyhodnoťte: orientaci (orientace ohledně roku, měsíce, města, nemocnice = 4 body), pojmenování (pojmenování 3 předmětů, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík = 3 body), plnění příkazů (např. „ukažte mi 2 prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod), psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod) a pozornost (počítat pozpátku, po desítkách od stovky dolů = 1 bod). Pokud nelze pacienta probudit a není schopen podstoupit hodnocení ICE (ICANS 4. stupně) = 0 bodů.
- Nelze připsat žádné jiné příčině.
- Doporučení ohledně obnovení podávání přípravku ELREXFIO po odložení dávek viz tabulka 5.
- Všechny zmínky o podávání dexamethasonu se vztahují na dexamethason nebo ekvivalentní léčivé přípravky.

Tabulka 4. Doporučené postupy pro jiné nežádoucí účinky

| Nežádoucí účinky | Závažnost | Postupy |
|--|---|--|
| Hematologické nežádoucí účinky (viz bod 4.8) | Absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do doby, kdy bude absolutní počet neutrofilů $0,5 \times 10^9/l$ nebo vyšší.^b |
| | Febrilní neutropenie | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do doby, kdy bude absolutní počet neutrofilů $1 \times 10^9/l$ nebo vyšší a horečka odezní.^b |
| | Hemoglobin nižší než 8 g/dl | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do doby, kdy bude hladina hemoglobinu 8 g/dl nebo vyšší.^b |
| | Počet trombocytů nižší než 25 000/ μ l Počet trombocytů mezi 25 000/ μ l a 50 000/ μ l s krvácením | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do doby, kdy bude počet trombocytů 25 000/μl nebo vyšší a nebudou přítomny známky krvácení.^b |
| Jiné* nehematologické nežádoucí účinky ^a (viz bod 4.8) | 3. nebo 4. stupeň | <ul style="list-style-type: none"> • Odložte léčbu až do zmírnění na 1. stupeň nebo nižší nebo do stavu na počátku léčby.^b • Trvale vysad'te, pokud nedojde k zotavení. |

a. Dle obecných terminologických kritérií Národního onkologického institutu v USA definujících nežádoucí účinky (NCI-CTCAE), verze 5.0.

b. Doporučení ohledně obnovení podávání přípravku ELREXFIO po odložení dávek viz tabulka 5 (viz bod 4.2).

* Jiné než CRS a ICANS.

Obnovení podávání přípravku ELREXFIO po odložení dávky

Pokud je dávka odložena, terapie se má obnovit na základě doporučení uvedených v tabulce 5 a v léčbě se má pokračovat v souladu s dávkovacím schématem (viz tabulka 1). Premedikaci je třeba podat, jak je indikováno v tabulce 5.

Tabulka 5. Doporučení pro obnovení terapie přípravkem ELREXFIO po odložení dávky

| Poslední podaná dávka | Trvání odkladu od poslední podané dávky | Postup |
|--------------------------------------|--|---|
| 1. step-up dávka (12 mg) | 2 týdny nebo méně (≤ 14 dní) | Obnovte podávání 2. step-up dávkou (32 mg). ^a Pokud je dávka tolerována, zvyšte ji o 4 dny později na 76 mg. |
| | Více než 2 týdny (> 14 dní) | Obnovte step-up dávkovací schéma 1. step-up dávkou (12 mg). ^a |
| 2. step-up dávka (32 mg) | 2 týdny nebo méně (≤ 14 dní) | Obnovte podávání dávkou 76 mg. ^a |
| | Více než 2 týdny až do 4 týdnů včetně (15 dní a ≤ 28 dní) | Obnovte podávání 2. step-up dávkou (32 mg). ^a Pokud je dávka tolerována, zvyšte ji o 1 týden později na 76 mg. |
| | Více než 4 týdny (> 28 dní) | Obnovte step-up dávkovací schéma 1. step-up dávkou (12 mg). ^a |
| Kterákoli plná léčebná dávka (76 mg) | 6 týdnů nebo méně (≤ 42 dní) | Obnovte podávání dávkou 76 mg. |
| | Více než 6 týdnů až do 12 týdnů včetně (43 dní až ≤ 84 dní) | Obnovte podávání 2. step-up dávkou (32 mg). ^a Pokud je dávka tolerována, zvyšte ji o 1 týden později na 76 mg. |
| | Více než 12 týdnů (> 84 dní) | Obnovte step-up dávkovací schéma 1. step-up dávkou (12 mg). ^a |

a. Před dávkou přípravku ELREXFIO podejte premedikaci.

Trvání léčby

V léčbě se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechané dávky

V případě vynechání dávky se má dávka podat co nejdříve a dávkovací schéma podle potřeby upravit tak, aby byl zachován potřebný interval dávkování (viz tabulka 1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se žádná úprava dávky nedoporučuje (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] > 30 ml/min/1,73 m²). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou dostupné pouze omezené údaje, viz bod 5.2.

Porucha funkce jater

U lehké poruchy funkce jater není nutná žádná úprava dávky (celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times$ ULN (horní hranice normy) a jakákoli AST (aspartátaminotrasferáza), nebo celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN, viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku ELREXFIO v léčbě mnohočetného myelomu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek ELREXFIO je určen pouze k subkutánní injekci a podává ho zdravotnický pracovník.

Požadovaná dávka se aplikuje do podkožní tkáně v oblasti břicha (preferované místo injekce). Případně lze aplikovat do podkožní tkáně v oblasti stehna.

Přípravek ELREXFIO se nesmí aplikovat do oblastí, kde je kůže zarudlá, zhmožděná, citlivá či zatvrdlá, ani do oblastí, kde jsou jizvy.

Návod k zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů léčených přípravkem ELREXFIO se může vyskytnout CRS, včetně život ohrožujících nebo fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou mimo jiné zahrnovat horečku, hypoxii, třesavku, hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy (viz bod 4.8).

Z důvodu snížení rizika CRS se má terapie zahájit v souladu se step-up dávkovacím schématem a pacienty je třeba po podání přípravku ELREXFIO náležitě monitorovat. Premedikaci je třeba za účelem snížení rizika CRS podat před prvními třemi dávkami (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba poučit, aby v případě výskytu známek a příznaků CRS vyhledali rychlou lékařskou pomoc.

Při první známce CRS je třeba podání přípravku ELREXFIO odložit a okamžitě vyhodnotit případnou hospitalizaci pacienta. CRS je třeba léčit v souladu s doporučeními v bodě 4.2 a má se zvážit další léčba dle místních klinických doporučených postupů. Dle potřeby se má podávat podpůrná terapie CRS (mimo jiné zahrnující antipyretika, podpůrné intravenózní podávání tekutin/rehydratace, vazopresorů, inhibitorů IL-6 nebo receptoru IL-6, substituci kyslíku atd.). K monitorování diseminované intravaskulární koagulace (DIC), hematologických parametrů a také funkce plic, srdce, ledvin a jater se má zvážit laboratorní testování.

Neurotoxicita, včetně ICANS

Po léčbě přípravkem ELREXFIO se může vyskytnout závažná nebo život ohrožující neurotoxicita, včetně ICANS (viz bod 4.8).

Během léčby je třeba u pacientů monitorovat známky a příznaky (např. snížený stupeň vědomí, epileptické záchvaty a/nebo motorická slabost) neurotoxicity.

Pacienty je třeba poučit, aby v případě výskytu známek a příznaků neurotoxicity vyhledali rychlou lékařskou pomoc.

Při první známce neurotoxicity, včetně ICANS, je třeba podání přípravku ELREXFIO odložit a zvážit neurologické vyšetření. Obecná léčba v případě neurotoxicity (např. ICANS) je shrnuta v tabulce 3 (viz bod 4.2).

Vzhledem k potenciálnímu výskytu ICANS je třeba pacientům doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje během step-up dávkovacího schématu a po dobu 48 hodin po podání každé ze 2 step-up dávek a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků (viz body 4.2 a 4.7).

Infekce

U pacientů léčených přípravkem ELREXFIO byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem ELREXFIO se vyskytly nové nebo reaktivované virové infekce. Během léčby přípravkem ELREXFIO se vyskytla také progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Léčba se nesmí zahájit u pacientů s aktivními infekcemi. Před léčbou a během léčby přípravkem ELREXFIO je třeba u pacientů monitorovat známky a příznaky infekcí a poskytnout jim odpovídající léčbu. Podání přípravku ELREXFIO je třeba podle závažnosti infekce odložit, jak je pro jiné nehematologické nežádoucí účinky indikováno v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Profylaktickou antimikrobiální (např. prevence pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*) a antivirotickou léčbu (např. prevence reaktivace herpes zoster) je třeba podávat v souladu s místními klinickými doporučenými postupy.

Neutropenie

U pacientů léčených přípravkem ELREXFIO byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8).

Na počátku léčby a pravidelně během léčby je třeba monitorovat kompletní krevní obraz. Léčbu přípravkem ELREXFIO je třeba odložit, jak je indikováno v tabulce 4 (viz bod 4.2). U pacientů s neutropenií je třeba monitorovat známky infekce. Podpůrná terapie se má poskytovat v souladu s místními klinickými doporučenými postupy.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem ELREXFIO byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8).

Během léčby je třeba monitorovat hladiny imunoglobulinu (IgG). Jestliže hladiny IgG klesnou pod 400 mg/dl, má se zvážit léčba subkutánním nebo intravenózním imunoglobulinem (IVIG) a léčit pacienty v souladu s místními klinickými doporučenými postupy, včetně protiinfekčních opatření a antimikrobiální profylaxe.

Souběžné podání živých virových vakcín

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby nebo po léčbě přípravkem ELREXFIO nebyla hodnocena. V průběhu 4 týdnů před první dávkou, během léčby a nejméně 4 týdny po léčbě se očkování živými virovými vakcínami nedoporučuje.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem ELREXFIO nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Počáteční uvolnění cytokinů spojené se zahájením léčby přípravkem ELREXFIO může potlačit enzymy cytochromu P450 (CYP). Předpokládá se, že k největšímu riziku interakcí dochází během a po dobu až 14 dní po step-up dávkování a rovněž během a po dobu až 14 dní po CRS. Během tohoto časového období je třeba monitorovat toxicitu nebo koncentrace léčivého přípravku u pacientů, kteří souběžně dostávají senzitivní substráty CYP s úzkým terapeutickým indexem (např. cyklosporin, fenytoin, sirolimus a warfarin). Dávka souběžně podávaného léčivého přípravku se má upravit podle potřeby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Před zahájením léčby přípravkem ELREXFIO je třeba u pacientek ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem ELREXFIO a ještě 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje od člověka nebo zvířat k posouzení rizika podávání elranatamabu během těhotenství nejsou k dispozici. Je známo, že lidský imunoglobulin (IgG) prochází placentou po prvním trimestru těhotenství. Vzhledem k mechanismu účinku může elranatamab při podávání těhotným ženám způsobovat poškození plodu, a proto se podávání přípravku ELREXFIO v těhotenství nedoporučuje.

Přípravek ELREXFIO je spojen s hypogamaglobulinemií, a proto se má u novorozenců matek léčených přípravkem ELREXFIO zvážit vyšetření hladin imunoglobulinu.

Kojení

Není známo, zda se elranatamab vylučuje do mateřského mléka u člověka nebo u zvířat, zda má vliv na kojené děti nebo zda má vliv na produkci mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se vylučují do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, a proto se kojení během léčby přípravkem ELREXFIO a ještě 6 měsíců po poslední dávce nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o účinku elranatamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Účinky elranatamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ELREXFIO má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k potenciálnímu výskytu ICANS existuje u pacientů léčených přípravkem ELREXFIO riziko sníženého stupně vědomí (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby se zdrželi řízení nebo obsluhování těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů během a po dobu 48 hodin po podání každé ze 2 step-up dávek a v případě nového nástupu neurotoxicity až do odeznění jakýchkoli neurologických příznaků (viz body 4.2 a 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou CRS (57,9 %), anémie (54,1 %), neutropenie (44,8 %), únava (44,3 %), infekce horních cest dýchacích (38,8 %), reakce v místě injekce (38,3 %), průjem (37,7 %), pneumonie (37,2 %), trombocytopenie (36,1 %), lymfopenie (30,1 %), snížená chuť k jídlu (26,8 %), pyrexie (27,3 %), vyrážka (26,2 %), artralgie (25,1 %), hypokalemie (23,0 %), nauzea (21,3 %) a suchá kůže (21,3 %).

Závažnými nežádoucími účinky jsou pneumonie (30,6 %), sepse (15,3 %), CRS (12,6 %), anémie (5,5 %), infekce horních cest dýchacích (4,9 %), infekce močových cest (3,3 %), febrilní neutropenie (2,7 %), dyspnoe (2,2 %) a pyrexie (2,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 6 jsou shrnuty nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali přípravek ELREXFIO podle doporučeného dávkovacího schématu (n = 183 včetně 64 pacientů s předchozí BCMA řízenou terapií na bázi konjugátu protilátka–lék (ADC) nebo T-buněk s chimérickým antigenním receptorem (CAR) [podpurná kohorta B]). Medián trvání léčby byl 4,1 (rozmezí: 0,03 až 20,3) měsíce. Údaje o bezpečnosti přípravku ELREXFIO byly také hodnoceny v celé léčené populaci (n = 265), v níž nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v souladu s klasifikací orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti, pokud je to relevantní.

Tabulka 6. Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených doporučenou dávkou přípravku ELREXFIO ve studii MagnetisMM-3

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinek | Frekvence (všechny stupně) | n = 183 | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------|
| | | | Jakýkoli stupeň (%) | 3. nebo 4. stupeň (%) |
| Infekce a infestace | Pneumonie ^a | Velmi časté | 37,2 | 24,6 |
| | Sepse ^b | Velmi časté | 18,0 | 12,6 |
| | Infekce horních cest dýchacích | Velmi časté | 38,8 | 5,5 |
| | Infekce močových cest | Velmi časté | 12,6 | 4,4 |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Neutropenie | Velmi časté | 44,8 | 43,2 |
| | Anémie | Velmi časté | 54,1 | 42,6 |
| | Trombocytopenie | Velmi časté | 36,1 | 26,2 |
| | Lymfopenie | Velmi časté | 30,1 | 27,9 |
| | Leukopenie | Velmi časté | 17,5 | 12,6 |
| | Febrilní neutropenie | Časté | 2,7 | 2,7 |
| Poruchy imunitního systému | Syndrom z uvolnění uvolnění cytokinů | Velmi časté | 57,9 | 0,5 |
| | Hypogamaglobulinemie | Velmi časté | 14,2 | 2,7 |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížená chuť k jídlu | Velmi časté | 26,8 | 1,1 |
| | Hypokalemie | Velmi časté | 23,0 | 8,7 |
| | Hypofosfatemie | Časté | 6,6 | 0,5 |

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinek | Frekvence (všechny stupně) | n = 183 | |
|--|---|----------------------------|---------------------|-----------------------|
| | | | Jakýkoli stupeň (%) | 3. nebo 4. stupeň (%) |
| Poruchy nervového systému | Periferní neuropatie ^c | Velmi časté | 15,8 | 1,1 |
| | Bolest hlavy | Velmi časté | 19,1 | 0 |
| | Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) | Časté | 3,3 | 1,1 |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Dyspnoe | Velmi časté | 19,1 | 4,9 |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem | Velmi časté | 37,7 | 1,1 |
| | Nauzea | Velmi časté | 21,3 | 0 |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Vyrážka ^d | Velmi časté | 26,2 | 0 |
| | Suchá kůže | Velmi časté | 21,3 | 0 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie | Velmi časté | 25,1 | 1,6 |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Reakce v místě injekce | Velmi časté | 38,3 | 0 |
| | Pyrexie | Velmi časté | 27,3 | 3,3 |
| | Únava | Velmi časté | 44,3 | 6,0 |
| Vyšetření | Zvýšené aminotransferázy | Velmi časté | 16,9 | 5,5 |

- a. Pneumonie zahrnuje pneumonii, pneumonii způsobenou covidem-19, bronchopulmonální aspergilózu, bakteriální infekci dolních cest dýchacích, virovou infekci dolních cest dýchacích, pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii způsobenou adenoviry, bakteriální pneumonii, pneumonii způsobenou cytomegaloviry, mykotickou pneumonii, chřipkovou pneumonii, pseudomonádovou pneumonii, virovou pneumonii, atypickou pneumonii, pneumonii způsobenou koronaviry, hemofilovou pneumonii, pneumokokovou pneumonii, pneumonii způsobenou respiračním syncytiálním virem.
- b. Sepsis zahrnuje sepsi, bakteriemií, bakteriemií související se zdravotnickým prostředkem, sepsi související se zdravotnickým prostředkem, bakteriemií způsobenou bakteriemi rodu *Escherichia*, sepsi vyvolanou bakteriemi rodu *Escherichia*, sepsi způsobenou bakteriemi rodu *Klebsiella*, pseudomonádovou sepsi, septický šok, stafylokokovou bakteriemií, stafylokokovou sepsi, streptokokovou sepsi, urosepsi, kampylobakterovou bakteriemií.
- c. Periferní neuropatie zahrnuje periferní senzickou neuropatii, parestezii, periferní senzomotorickou neuropatii, dysestezii, periferní neuropatii, periferní motorickou neuropatii, Guillainův-Barrého syndrom, hypestezii, neuralgii, polyneuropatii.
- d. Vyrážka zahrnuje exfoliativní dermatitidu, generalizovanou exfoliativní dermatitidu, erytém, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, symetrický polékový intertriginózní a flexurální exantém, epidermolýzu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS se vyskytl u 57,9 % pacientů, kteří dostávali přípravek ELREXFIO podle doporučeného dávkovacího schématu, s CRS 1. stupně u 43,7 %, 2. stupně u 13,7 % a 3. stupně u 0,5 % pacientů. U většiny pacientů došlo k CRS po první step-up dávce (43,2 %) nebo po druhé step-up dávce (19,1 %), přičemž 7,1 % pacientů mělo CRS po první plné léčebné dávce a 1,6 % pacientů po následné dávce. K relapsu CRS došlo u 13,1 % pacientů. Medián doby do nástupu CRS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 9 dní) po poslední předchozí dávce s mediánem trvání 2 dny (rozmezí: 1 až 19 dní).

U pacientů, u kterých se rozvinul CRS, zahrnovaly související příznaky horečku (99,0 %), hypotenzi (21,0 %) a hypoxii (11,4 %) a k léčbě CRS dostávalo 33 % těchto pacientů tocilizumab (nebo siltuximab) a 15,1 % kortikosteroidy.

Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

ICANS se vyskytl u 3,3 % pacientů po léčbě přípravkem ELREXFIO podle doporučeného dávkovacího schématu, s ICANS 1. stupně u 0,5 %, 2. stupně u 1,6 % a 3. stupně u 1,1 % pacientů. Většina pacientů měla ICANS po první step-up dávce (2,7 %), 1 pacient (0,5 %) měl ICANS po druhé step-up dávce a 1 pacient (0,5 %) měl ICANS po následné dávce. K relapsu ICANS došlo u 1,1 %

pacientů. Medián doby do nástupu byl 3 dny (rozmezí: 1 až 4 dny) po poslední předchozí dávce s mediánem doby trvání 2 dny (rozmezí: 1 až 18 dní) .

K nástupu ICANS může dojít souběžně s CRS, po odeznění CRS nebo bez přítomnosti CRS. Nejčastější příznaky ICANS zahrnovaly snížený stupeň vědomí a encefalopatii související s imunitními efektorovými buňkami (ICE) 1. stupně nebo 2. stupně (viz tabulka 3). K léčbě ICANS dostávalo 66,7 % pacientů, u kterých se ICANS rozvinul, kortikosteroidy, 33,3 % tocilizumab (nebo siltuximab), 33,3 % levetiracetam a 16,7 % anakinru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním v klinických studiích. Maximální tolerovaná dávka elranatamabu nebyla stanovena. V klinických studiích se podávaly dávky až 76 mg jednou týdně.

Léčba

V případě předávkování je třeba u pacienta monitorovat jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Monoklonální protilátky a konjugáty protilátka–léčivo, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Elranatamab je bispecifická protilátka využívající T-buňky, která se váže k CD3-epsilon na T-buňkách a k antigenu maturace B-buněk (BCMA, *B-cell maturation antigen*) na plazmatických buňkách, plazmoblastech a buňkách mnohočetného myelomu. Vazba elranatamabu k BCMA na nádorových buňkách a CD3 na T-buňkách je nezávislá na specifitě nativních receptorů T-buněk (TCR) nebo závislosti na molekulách hlavní histokompatibility (MHC) 1. třídy. T-buňky aktivované elranatamabem způsobovaly uvolnění prozánětlivých cytokinů a následně lýzu buněk mnohočetného myelomu.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

Během léčby elranatamabem podle doporučeného dávkovacího schématu byly u 8,3 % účastníků zjištěny protilátky proti léku (ADA). Nebyl pozorován žádný průkaz dopadu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, údaje jsou však zatím omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní mnohočetný myelom

Účinnost monoterapie přípravkem ELREXFIO byla hodnocena u pacientů s relabujícím nebo

refrakterním mnohočetným myelomem v otevřené, nerandomizované, multicentrické studii fáze 2 (MagnetisMM-3). Studie zahrnovala pacienty, kteří byli refrakterní nejméně na jeden inhibitor proteazomu (PI), jedno imunomodulancium (IMiD) a jednu anti-CD38 monoklonální protilátku. Studie MagnetisMM-3 zahrnovala 123 pacientů bez předchozí BCMA řízené terapie (pivotní kohorta A). Pacienti měli při zařazení měřitelné onemocnění podle kritérií mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG). Studie zahrnovala pacienty se skóre ECOG ≤ 2 , adekvátní funkcí kostní dřeně (absolutní počet neutrofilů $\geq 1,0 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 25 \times 10^9/l$, hladina hemoglobinu ≥ 8 g/dl), ledvin ($Cl_{cr} \geq 30$ ml/min) a jater [aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT) $\leq 2,5 \times$ horní hranice normy (ULN), celkový bilirubin $\leq 2 \times$ ULN] na počátku studie a ejekční frakcí levé komory ≥ 40 %. Pacienti s doutnajícím mnohočetným myelomem, aktivní plazmocelulární leukemií, amyloidózou, POEMS (syndromem s polyneuropatií, organomegalii, endokrinopatií, poruchou monoklonálních plazmatických buněk a kožními změnami), transplantací kmenových buněk v průběhu 12 týdnů před zařazením, aktivními infekcemi a klinicky významnými neuropatiemi a kardiovaskulárním onemocněním byli ze studie vyřazeni.

Pacientům byl subkutánně podáván přípravek ELREXFIO ve step-up dávkách 12 mg 1. den a 32 mg 4. den léčby, po kterých 8. den léčby následovala první plná léčebná dávka přípravku ELREXFIO (76 mg). Poté pacienti dostávali 76 mg jednou týdně. U pacientů, kteří dosáhli částečné nebo lepší odpovědi v kategorii odpovědi podle IMWG s přetrváním odpovědi nejméně po dobu 2 měsíců, byl interval dávkování jednou týdně po 24 týdnech změněn na jednou za 2 týdny (viz bod 4.2).

U 123 pacientů léčených v pivotní kohortě A byl medián věku 68 let (rozmezí: 36 až 89 let) s 19,5 % pacientů ve věku ≥ 75 let. Žen bylo 44,7 %; bělochů bylo 58,5 %, Asijců 13,0 %, Hispánců/Latinoameričanů 8,9 % a černochů 7,3 %. Při vstupu do studie bylo ve stadiu onemocnění (R-ISS): 22,8 % ve stadiu I, 55,3 % ve stadiu II a 15,4 % ve stadiu III. Medián doby od prvotní diagnózy mnohočetného myelomu do zařazení byl 72,9 měsíce (rozmezí: 16 až 228 měsíců) . Pacienti dostali v mediánu 5 předchozích linií terapie (rozmezí: 2 až 22), přičemž 96,0 % dostalo ≥ 3 předchozí linie terapie. Refrakterních na tři třídy léků bylo 96,7 % a refrakterních na poslední linii terapie 95,9 %. Předchozí autologní transplantaci kmenových buněk podstoupilo 68,3 % a předchozí alogenní transplantaci kmenových buněk podstoupilo 5,7 %. Vysoce rizikové cytogenetické parametry [t(4;14), t(14;16) nebo del(17p)] byly přítomny u 25,2 % pacientů. Na počátku studie mělo 31,7 % pacientů extramedulární onemocnění (přítomnost jakéhokoli plazmocytomu [extramedulárního a/nebo paramedulárního] se zasažením měkké tkáně) podle zaslepeného nezávislého centrálního posouzení (BICR).

Výsledky účinnosti byly založeny na četnosti odpovědi a době trvání odpovědi (DOR) dle hodnocení BICR na základě kritérií IMWG. Výsledky účinnosti z pivotní kohorty A jsou uvedeny v tabulce 7. Medián (rozmezí) následného sledování od úvodní dávky u pacientů s odpovědí byl 15,2 měsíce (2,4; 24,2 měsíce) .

Tabulka 7. Výsledky účinnosti ve studii MagnetisMM-3 v pivotní kohortě A

| | Pacienti bez předchozí BCMA řízené terapie (pivotní kohorta A) |
|--|---|
| | Všichni léčeni (n = 123) |
| Četnost objektivní odpovědi (ORR: sCR + CR + VGPR + PR), n (%) (95% CI) | 75 (61,0 %) (51,8; 69,6) |
| Striktní úplná odpověď (sCR) | 19 (15,4 %) |
| Úplná odpověď (CR) | 25 (20,3 %) |
| Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) | 25 (20,3 %) |
| Částečná odpověď (PR) | 6 (4,9 %) |
| Četnost úplné odpovědi (sCR + CR), n (%) (95% CI) | 44 (35,8 %) (27,3; 44,9) |
| Doba do první odpovědi (měsíce) | |
| Počet pacientů s odpovědí | 75 |
| Medián | 1,22 |
| Rozmezí | (0,9; 7,4) |
| Doba trvání odpovědi (DOR) (měsíce) | |
| Počet pacientů s odpovědí | 75 |
| Medián (95% CI) | NE (NE; NE) |
| Četnost v 6 měsících (95% CI) | 89,1 (79,5; 94,4) |
| Četnost v 9 měsících (95% CI) | 80,7 (69,5; 88,1) |
| Četnost v 12 měsících (95% CI) | 74,3 (62,3; 83,0) |
| Četnost v 15 měsících (95% CI) | 70,8 (58,2; 80,2) |
| Četnost negativního výsledku MRD^a u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR a byli hodnotitelní z hlediska MRD (29 ze 44 pacientů, kteří dosáhli CR/sCR, bylo hodnotitelných z hlediska MRD) | |
| n (%) | 26 (89,7 %) |
| 95% CI (%) | (72,7; 97,8) |

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; NE = nehodnotitelné; MRD = minimální reziduální onemocnění.

a. Za použití prahové hodnoty 10^{-5} , test sekvenování nové generace clonoSEQ (*Adaptive Biotechnologies*).

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ELREXFIO u všech podskupin pediatriké populace v indikaci mnohočetného myelomu (informace o použití u pediatriké populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry jsou uvedeny jako geometrické průměry (variační koeficient [CV] %) pro nevázaný elranatamab, pokud není stanoveno jinak. C_{max} a AUC_{tau} elranatamabu se po první subkutánní dávce zvýšily úměrně dávce v rámci hodnoceného rozmezí dávek při subkutánním podání (~6 až 76 mg). Medián poměru akumulace po 24 týdnech týdenního dávkování vzhledem k první subkutánní dávce elranatamabu 76 mg pro C_{max} byl 6,6násobek a pro AUC_{tau} 11,2násobek. Predikované C_{avg} , C_{max} a C_{trough} elranatamabu jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Predikované farmakokinetické parametry elranatamabu po doporučené dávce

| Časový bod | Parametry | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | C _{avg} (µg/ml) | C _{max} (µg/ml) | C _{trough} (µg/ml) |
| Konec týdenního dávkování (24. týden) | 32,7 (49 %) | 33,6 (48 %) | 31,2 (50 %) |
| Ustálený stav (dávkování jednou za dva týdny) ^{a,b} | 18,4 (57 %) | 20,1 (55 %) | 15,9 (64 %) |

a. U pacientů, kteří dosáhli odpovědi.

b. Ustálená expozice při dávkování elranatamabu jednou za dva týdny je přibližně ve 48. týdnu.

Absorpce

Predikovaná průměrná biologická dostupnost elranatamabu při subkutánním podání byla 56,2 %. Medián T_{max} po s.c. podání elranatamabu napříč všemi úrovněmi dávek se pohyboval v rozmezí 3 až 7 dní.

Distribuce

Podle populačního farmakokinetického modelu byl predikovaný průměrný distribuční objem nevázaného elranatamabu 4,78 l, 69 % (CV) pro centrální kompartment a 2,83 l pro periferní kompartment.

Eliminace

Predikovaný geometrický průměr poločasu elranatamabu je 22, 64 % (CV) dní ve 24. týdnu po dávce 76 mg týdně. Podle populačního farmakokinetického modelu byla predikovaná průměrná clearance elranatamabu 0,324 l/den, 69 % (CV).

Zvláštní populace

Ve farmakokinetice elranatamabu nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly na základě věku (36 až 89 let), pohlaví (167 mužů, 154 žen), rasy (193 bělochů, 49 Asijců, 29 černochů) a tělesné hmotnosti (37 až 160 kg).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie s elranatamabem. Výsledky populačních farmakokinetických analýz naznačují, že lehká porucha funkce ledvin (60 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR < 90 ml/min/1,73 m²) ani středně těžká porucha funkce ledvin (30 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) neměly významný vliv na farmakokinetiku elranatamabu. Dostupné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR méně než 30 ml/min/1,73 m²) jsou omezené.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie s elranatamabem. Výsledky populačních farmakokinetických analýz naznačují, že lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až 1,5 × ULN a jakákoli hodnota AST nebo celkový bilirubin ≤ ULN a AST > ULN) neměla významný vliv na farmakokinetiku elranatamabu. Nejsou dostupné žádné údaje od pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až 3,0 × ULN a jakákoli hodnota AST) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3,0 × ULN a jakákoli hodnota AST) poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech k posouzení kancerogenního nebo genotoxického potenciálu elranatamabu.

Reprodukční toxikologie a fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech k vyhodnocení účinků elranatamabu na fertilitu nebo reprodukci a vývoj plodu.

Ve 13týdenní studii toxicity po opakovaném podávání pohlavně zralým makakům jávským nebyly zjištěny žádné znatelné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány po subkutánních dávkách až 6 mg/kg/týden (přibližně 6,5násobku maximální doporučené dávky pro člověka, na základě expozice AUC).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok

1,1 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 44 mg elranatamabu.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok

1,9 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 76 mg elranatamabu.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok se dodává jako roztok připravený k použití, který se před podáním nemusí ředit. Netřepejte.

Přípravek ELREXFIO je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok. Roztok se nesmí podat, pokud má změněnou barvu nebo obsahuje pevné částice.

Při přípravě a podání přípravku ELREXFIO používejte aseptické postupy.

Pokyny k přípravě

Injekční lahvičky přípravku ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Přípravek je třeba připravit podle pokynů níže (viz tabulka 9) v závislosti na požadované dávce. Pro každou ze step-up dávek se doporučuje použít jednodávkovou injekční lahvičku obsahující 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml).

Tabulka 9. Pokyny k přípravě přípravku ELREXFIO

| Požadovaná dávka | Objem dávky |
|----------------------------|-------------|
| 12 mg (1. step-up dávka) | 0,3 ml |
| 32 mg (2. step-up dávka) | 0,8 ml |
| 76 mg (plná léčebná dávka) | 1,9 ml |

Po propíchnutí je třeba injekční lahvičku a dávkovací injekční stříkačku okamžitě použít. Není-li připravená dávkovací injekční stříkačka použita okamžitě, uchovávejte ji při teplotě 2 °C až 30 °C po dobu maximálně 24 hodin.

Likvidace

Injekční lahvičku a veškerý zbývající obsah je třeba po jednorázovém použití zlikvidovat. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1770/001

EU/1/23/1770/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV
10 Hoge Wei
1930 Zaventem
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek ELREXFIO na trhu, měli všichni pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou elranatamab používat, přístup

ke kartě pacienta, která pacientům poskytne informace a vysvětlí rizika CRS a neurotoxicity včetně ICANS. Karta pacienta také obsahuje informaci pro poskytovatele zdravotní péče, u kterého se pacient léčí, s upozorněním, že pacient dostává elranatamab.

Karta pacienta bude obsahovat tyto klíčové informace:

- popis hlavních známek a příznaků CRS a ICANS;
- připomenutí, že se pacienti mají zdržovat v blízkosti zdravotnického zařízení a že se u nich mají monitorovat známky a příznaky každý den po dobu 48 hodin po podání prvních dvou step-up dávek;
- popis situací, kdy mají pacienti vyhledat rychlou pomoc u svého poskytovatele zdravotní péče nebo vyhledat pohotovost, pokud se objeví známky a příznaky CRS nebo ICANS;
- kontaktní údaje předepisujícího lékaře.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| Popis | Termín splnění |
|--|-----------------------|
| Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti elranatamabu indikovaného v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň tři předchozí terapie, včetně imunomodulancia, inhibitoru proteazomu a anti-CD38 protilátky, a při poslední terapii u nich došlo k progresi onemocnění, předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie C1071005, což je randomizovaná studie fáze 3 hodnotící elranatamab v monoterapii a elranatamab + daratumumab oproti daratumumabu + pomalidomidu + dexametazonu u účastníků s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň 1 předchozí linii terapie včetně lenalidomidu a PI. | Červen 2027 |
| Za účelem zjištění dalších údajů o době trvání odpovědi a dlouhodobé bezpečnosti u subjektů s mnohočetným myelomem, které podstoupily alespoň tři předchozí terapie, včetně imunomodulancia, inhibitoru proteazomu a anti-CD38 protilátky, držitel rozhodnutí o registraci předloží závěrečnou zprávu ze studie C1071003, což je otevřená, multicentrická, nerandomizovaná studie fáze 2 hodnotící elranatamab v monoterapii u účastníků s MM, kteří jsou refrakterní nejméně na jeden PI, jedno IMiD a jednu anti-CD38 protilátku. | Březen 2025 |

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (44 mg/1,1 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok
elranatamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 1,1ml injekční lahvička obsahuje 44 mg elranatamabu (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička (44 mg/1,1 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k subkutánnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1770/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (44 mg/1,1 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ELREXFIO 40 mg/ml injekce
elranatamab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

44 mg/1,1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (76 mg/1,9 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok
elranatamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 1,9ml injekční lahvička obsahuje 76 mg elranatamabu (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička (76 mg/1,9 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k subkutánnímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1770/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (76 mg/1,9 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ELREXFIO 40 mg/ml injekce
elranatamab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

76 mg/1,9 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok elranatamab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ELREXFIO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ELREXFIO podán
3. Jak se přípravek ELREXFIO podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ELREXFIO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ELREXFIO a k čemu se používá

Přípravek ELREXFIO je přípravek k léčbě nádorových onemocnění, který obsahuje léčivou látku elranatamab. Používá se k léčbě dospělých s určitým typem nádorového onemocnění kostní dřeně zvaným mnohočetný myelom.

Používá se samostatně u pacientů, jejichž nádorové onemocnění se vrátilo (relabující onemocnění) a přestalo reagovat na předchozí léčby (refrakterní onemocnění), kteří podstoupili nejméně tři různé druhy léčby a jejichž nádorové onemocnění se od podání poslední léčby zhoršilo.

Jak přípravek ELREXFIO působí

Přípravek ELREXFIO je protilátka, typ bílkoviny, která je navržena tak, aby rozpoznala konkrétní cíl v těle a navázala se na něj. Přípravek ELREXFIO cílí na antigen zrání B-buněk (BCMA), který se nachází na nádorových buňkách mnohočetného myelomu, a na diferenciací klast 3 (CD3), který se nachází na T-lymfocytech, což je konkrétní typ bílých krvinek imunitního systému. Tento přípravek působí tak, že se naváže na tyto cíle a tím k sobě spojí nádorové buňky a T-buňky. To pomáhá imunitnímu systému ničit nádorové buňky mnohočetného myelomu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ELREXFIO podán

Přípravek ELREXFIO Vám nesmí být podán,

- jestliže jste alergický(á) na elranatamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), zda jste alergický(á), poraďte se před podáním přípravku ELREXFIO se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku ELREXFIO informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech zdravotních potížích, včetně toho, pokud jste v nedávné době prodělal(a) nějakou infekci.

Sledujte výskyt závažných nežádoucích účinků.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterékoli z následujících účinků:

- Známky stavu označovaného jako „syndrom z uvolnění cytokinů“ (CRS). CRS je závažnou imunitní reakcí s příznaky, jako jsou horečka, ztížené dýchání, zimnice, bolest hlavy, nízký krevní tlak, rychlý srdeční tep, pocit závratě a zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
- Účinky na nervový systém. Příznaky zahrnují pocit zmatenosti, pocit snížené bdělosti nebo obtíže s mluvením nebo psaním. Některé z nich mohou být známkou závažné imunitní reakce zvané „syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami“ (ICANS).
- Známky a příznaky infekce, jako jsou horečka, zimnice, únava nebo ztížené dýchání.

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek.

Přípravek ELREXFIO a vakcíny

Před podáním přípravku ELREXFIO se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) očkování nebo se chystáte podstoupit očkování.

Živé vakcíny Vám nemají být podány v průběhu 4 týdnů před první dávkou přípravku ELREXFIO, během léčby přípravkem ELREXFIO a nejméně čtyři týdny po ukončení léčby přípravkem ELREXFIO.

Testy a kontrolní vyšetření

Před podáním přípravku ELREXFIO lékař zkontroluje, zda ve Vašem krevním obraze nejsou známky infekce. Pokud budete mít jakoukoli infekci, bude léčena před zahájením léčby přípravkem ELREXFIO. Lékař také zkontroluje, zda jste těhotná nebo kojíte.

Během léčby přípravkem ELREXFIO bude lékař sledovat výskyt nežádoucích účinků. Lékař bude kontrolovat známky a příznaky CRS a ICANS po dobu 48 hodin po každé z prvních dvou dávek. Lékař Vám bude také pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože počet krvinek a jiných složek krve se může snížit.

Děti a dospívající

Přípravek ELREXFIO není určen pro děti nebo dospívající do 18 let. Není totiž známo, jaké účinky u nich bude přípravek mít.

Další léčivé přípravky a přípravek ELREXFIO

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (např. cyklosporin, fenytoin, sirolimus a warfarin). Stejně postupujte v případě léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků.

Těhotenství a kojení

Není známo, zda má přípravek ELREXFIO vliv na nenarozené dítě nebo zda přechází do mateřského mléka.

Informace o těhotenství určené pro ženy

Podávání přípravku ELREXFIO se v těhotenství nedoporučuje.

Před podáním přípravku ELREXFIO informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.

Pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, lékař Vám před zahájením léčby provede těhotenský test.

Pokud otěhotníte během léčby tímto přípravkem, okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Antikoncepce

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem ELREXFIO používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem ELREXFIO nemáte kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé osoby mohou při podávání přípravku ELREXFIO pociťovat únavu, závratě nebo zmatenost. Neříd'te dopravní prostředky, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje, dokud neuplyne nejméně 48 hodin po každé ze 2 postupně se zvyšujících (tzv. step-up) dávek a dokud se Vaše příznaky nezlepší, nebo podle pokynů zdravotnického pracovníka.

Přípravek ELREXFIO obsahuje sodík

Přípravek ELREXFIO obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ELREXFIO podává

Kolik přípravku se podává

Přípravek ELREXFIO dostanete pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění. Doporučená dávka přípravku ELREXFIO je 76 mg, první dvě dávky však budou nižší.

Přípravek ELREXFIO se podává následovně:

- 1. den 1. týdne dostanete první step-up (postupně se zvyšující) dávku 12 mg.
- 4. den 1. týdne dostanete druhou step-up dávku 32 mg.
- Od 2. týdne do 24. týdne (1. den) budete dostávat plnou léčebnou dávku 76 mg jednou za týden, dokud pro Vás bude podávání přípravku ELREXFIO přínosné.
- Od 25. týdne dále, může lékař změnit dávkování z jednou týdně na jednou za dva týdny, dokud bude nádorové onemocnění reagovat na léčbu přípravkem ELREXFIO.

Je třeba, abyste se po dobu 48 hodin po každé z prvních dvou step-up dávek zdržoval(a) v blízkosti zdravotnického zařízení pro případ, že se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky. Lékař u Vás bude sledovat výskyt nežádoucích účinků po dobu 48 hodin po každé z prvních dvou dávek.

Jak se přípravek podává

Přípravek ELREXFIO Vám bude vždy podávat lékař nebo zdravotní sestra formou injekce pod kůži (subkutánní injekce). Přípravek se podává do oblasti břicha nebo do stehna.

Může u Vás dojít k reakci v místě injekce, včetně zarudnutí kůže, bolesti, otoku, podlitiny, vyrážky, svědění nebo krvácení. Tyto účinky jsou obvykle mírné a odezní samy bez nutnosti jakékoli další léčby.

Další léčivé přípravky podávané během léčby přípravkem ELREXFIO

Jednu hodinu před každou z prvních tří dávek přípravku ELREXFIO dostanete další léčivé přípravky. Ty pomáhají snížit riziko nežádoucích účinků, například syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4). Tyto léčivé přípravky mohou zahrnovat následující:

- léčivé přípravky ke snížení rizika horečky (například paracetamol);
- léčivé přípravky ke snížení rizika zánětu (kortikosteroidy);
- léčivé přípravky ke snížení rizika alergické reakce (antihistaminika, například difenhydramin).

Tyto léčivé přípravky Vám mohou být podány také při pozdějších dávkách přípravku ELREXFIO na základě případných příznaků, které se u Vás vyskytnou po podání přípravku ELREXFIO.

Mohou Vám být také podány i další léčivé přípravky na základě případných příznaků, které se u Vás objeví, nebo na základě Vaší zdravotní anamnézy.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku ELREXFIO, než jste měl(a)

Tento léčivý přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. V nepravděpodobném případě, že Vám ho bude podáno příliš mnoho (předávkování), bude lékař kontrolovat výskyt nežádoucích účinků.

Jestliže vynecháte návštěvu, na které máte dostat přípravek ELREXFIO

Pro fungování léčby je velice důležité, abyste se dostavil(a) na všechny návštěvy. Pokud nějakou návštěvu vynecháte, domluvte si jinou v co nejbližším termínu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás objeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, které mohou mít těžký průběh a mohou být fatální.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- syndrom z uvolnění cytokinů, závažná imunitní reakce, která může způsobit horečku, ztížené dýchání, zimnici, závrať nebo točení hlavy, rychlý srdeční tep, zvýšené jaterní enzymy v krvi;
- nízké hladiny neutrofilů (určitého typu bílých krvinek, které bojují s infekcemi, neutropenie);
- nízké hladiny protilátek zvaných imunoglobuliny v krvi (hypogamaglobulinemie), což může zvýšit pravděpodobnost infekcí;
- infekce, což může zahrnovat horečku, zimnici, únavu nebo dušnost.

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), závažná imunitní reakce, která může ovlivnit nervový systém. Mezi příznaky patří například:
 - Zmatenost
 - Snížení bdělosti
 - Obtíže s mluvením nebo psaním

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže se u Vás objeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- Nízký počet červených krvinek (anémie)
- Únava nebo slabost
- Infekce nosu a hrdla (infekce horních cest dýchacích)
- Reakce v místě injekce nebo jeho okolí, včetně zarudnutí kůže, svědění, otoku, bolesti, podlitiny, vyrážky nebo krvácení

- Průjem
- Infekce plic (pneumonie)
- Nízké hladiny krevních destiček (buněk, které přispívají ke srážlivosti krve; trombocytopenie)
- Nízké hladiny určitého typu lymfocytů, typu bílé krvinky (lymfopenie)
- Horečka (pyrexie)
- Snížená chuť k jídlu
- Kožní vyrážka
- Suchá kůže
- Bolest kloubů (artralgie)
- Nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest hlavy
- Ztížené dýchání (dyspnoe)
- Otrava krve (seps)
- Nízký počet bílých krvinek (leukopenie)
- Zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi (zvýšení aminotransferáz)
- Poškození nervů na horních a/nebo dolních končetinách, které může způsobit mravenčení, necitlivost, bolest nebo ztrátu cití (periferní neuropatie)
- Infekce močových cest

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Nízká hladina fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- Nízký počet neutrofilů v krvi, v kombinaci s horečkou (febrilní neutropenie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ELREXFIO uchovávat

Přípravek ELREXFIO bude uchovávat Váš lékař v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Připravenou injekční stříkačku lze uchovávat po dobu 24 hodin při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změny barvy nebo jiných viditelných známek snížené jakosti.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ELREXFIO obsahuje

- Léčivou látkou je elranatamab. Přípravek ELREXFIO se dodává ve dvou různých velikostech balení:
 - Jedna 1,1ml injekční lahvička obsahuje 44 mg elranatamabu (40 mg/ml).
 - Jedna 1,9ml injekční lahvička obsahuje 76 mg elranatamabu (40 mg/ml).

Dalšími složkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci (viz odstavec „Přípravek ELREXFIO obsahuje sodík“ v bodě 2).

Jak přípravek ELREXFIO vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok (injekce) je bezbarvá až světle hnědá tekutina. Přípravek ELREXFIO se dodává ve dvou silách. Krabička obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok se dodává jako roztok připravený k použití, který se před podáním nemusí ředit. Netřepejte.

Přípravek ELREXFIO je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok. Roztok se nesmí podat, pokud má změněnou barvu nebo obsahuje pevné částice.

Při přípravě a podání přípravku ELREXFIO používejte aseptické postupy.

Pokyny k přípravě

Injekční lahvičky přípravku ELREXFIO 40 mg/ml injekční roztok jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Přípravek je třeba připravit podle pokynů níže (viz tabulka 1) v závislosti na požadované dávce. Pro každou ze step-up dávek se doporučuje použít jednodávkovou injekční lahvičku obsahující 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml).

Tabulka 1. Pokyny k přípravě přípravku ELREXFIO

| Požadovaná dávka | Objem dávky |
|----------------------------|-------------|
| 12 mg (1. step-up dávka) | 0,3 ml |
| 32 mg (2. step-up dávka) | 0,8 ml |
| 76 mg (plná léčebná dávka) | 1,9 ml |

Po propíchnutí je třeba injekční lahvičku a dávkovací injekční stříkačku použít okamžitě. Pokud není připravená dávkovací injekční stříkačka použita okamžitě, uchovávejte ji při teplotě 2 °C až 30 °C po dobu maximálně 24 hodin.

Pokyny k podání

Přípravek ELREXFIO je určen pouze k subkutánní injekci a podává ho zdravotnický pracovník.

Požadovaná dávka přípravku ELREXFIO se aplikuje do podkožní tkáně v oblasti břicha (preferované místo injekce). Případně lze přípravek ELREXFIO aplikovat do podkožní tkáně v oblasti stehna.

Přípravek ELREXFIO k subkutánní injekci se nesmí aplikovat do oblastí, kde je kůže zarudlá, zhmožděná, citlivá či zatvrdlá, ani do oblastí, kde jsou jizvy.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže.

Likvidace

Injekční lahvičku a veškerý zbývající obsah je třeba po jednorázovém použití zlikvidovat. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.