KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELREXFIO 44 mg/1,1 mL enjeksiyonluk çözelti
Steril
Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakon 1,1 ml içerisinde 44 mg elranatamab içermektedir (40 mg/mL).

Elranatamab, iki monoklonal antikordan (mAb'lar) üretilmiş bir IgG2 kappa bispesifik antikordur. Elranatamab, rekombinant DNA teknolojisi ile iki rekombinant Çin Hamster Over (CHO) hücre dizisi kullanılarak üretilmektedir.

Yardımcı madde(ler):

Edetat disodyum dihidrat.....0,05 mg/ml

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Çözelti berrak ila hafif opalesan, renksiz ile soluk kahverengimsi bir çözelti olup, pH değeri 5,8 ve ozmolaritesi yaklaşık 301 mOsm/L şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

ELREXFIO, bir immünomodülatör ajan, bir proteazom inhibitörü ve bir anti-CD38 antikoru dahil olmak üzere daha önce en az üç sıra tedavi almış ve son tedavisi sırasında progresyon görülmüş olan, relaps veya refrakter multipl miyelomu bulunan erişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, multipl miyelom tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

ELREXFIO, sitokin salıverme sendromu (CRS) ve immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) dahil olmak üzere şiddetli reaksiyonların yönetimi için yeterli düzeyde eğitim almış olan tıbbi personeli ve uygun tıbbi ekipmanı bulunan bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Hastaların CRS riski nedeni ile 1. arttırma dozundan sonra en az 48 saat ve 2. arttırma dozundan sonra en az 24 saat hospitalize edilmesi gerekmektedir.

Tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı yapılmalıdır. Herhangi bir aktif enfeksiyon olasılığı ve/veya çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda gebelik olasılığı dışlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen doz uygulama şeması
Önerilen dozlar, 1. günde 12 mg ve 4. günde 32 mg'dan oluşan arttırma dozları ve ardından 2. haftadan 24. haftaya kadar haftada bir kez 76 mg şeklinde olan tam tedavi dozudur (bkz. Tablo 1).

En az 24 hafta boyunca tedavi almış ve yanıt (en az kısmi yanıt =PR) elde edilen hastalarda, iki haftada bir uygulama şemasına geçilmelidir. İki haftada bir uygulama şemasında en az 24 haftalık tedavi almış ve yanıtı sürdüren hastalar için dört haftada bir uygulama şemasına geçilmelidir.

ELREXFIO, CRS ve ICANS insidansını ve şiddetini azaltmak için Tablo 1'deki kademeli doz arttırma şemasına göre uygulanmalıdır. Hastalar CRS ve ICANS riski nedeniyle 1. arttırma dozundan sonra en az 48 saat ve 2. arttırma dozundan sonra en az 24 saat hospitalize edilmeli, belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir. (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 1. ELREXFIO doz uygulama şeması

Doz uygulama şeması	Hafta/Gün	Doz	
Kademeli doz arttırma[a,b]	1. Hafta: 1. Gün	1. arttırma dozu	12 mg
	1. Hafta: 4. Gün	2. arttırma dozu	32 mg
Haftalık doz uygulaması[a,c,d]	2.-24. Hafta: 1. Gün	Tam tedavi dozu	76 mg, haftada bir kez
2 haftada bir doz uygulaması[d,e]	25.-48. Hafta: 1. Gün	Tam tedavi dozu	76 mg, iki haftada bir kez
4 haftada bir doz uygulaması[d,f,g]	49. Haftadan itibaren: 1. Gün	Tam tedavi dozu	76 mg, dört haftada bir kez

a. ELREXFIO'nun ilk üç dozundan önce tedavi öncesi tıbbi ürünler uygulanmalıdır.
b. 1. arttırma dozu (12 mg) ve 2. arttırma dozu (32 mg) arasında en az 2 gün olmalıdır.
c. 2. arttırma dozu (32 mg) ve ilk tam tedavi dozu (76 mg) arasında en az 3 gün olmalıdır.
d. Dozlar arasında en az 6 gün olmalıdır.
e. Yanıt elde edilen hastalar için.
f. İki haftada bir uygulama şemasında en az 24 haftalık tedavi almış olan hastalar için
g. Yanıtı sürdüren hastalar için.
Not: Doz ertelemelerinden sonra ELREXFIO'ya yeniden başlanmasına yönelik öneriler için Tablo 5'e bakınız.

Önerilen tedavi öncesi tıbbi ürünler
CRS riskini azaltmak amacıyla ELREXFIO'nun Tablo 1'de açıklanan doz uygulama şemasındaki 1. arttırma dozu, 2. arttırma dozu ve ilk tam tedavi dozundan oluşan ilk üç dozundan yaklaşık 1 saat önce aşağıdaki tedavi öncesi tıbbi ürünler uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

- parasetamol 500 mg, oral (veya eşdeğeri)
- deksametazon 20 mg, oral veya intravenöz (veya eşdeğeri)
- difenhidramin 25 mg, oral (veya eşdeğeri)

Profilaktik antimikrobiyaller ve antiviraller yerel kurumsal kılavuzlara göre değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Toksisiteye dayalı doz değişiklikleri

ELREXFIO dozunun azaltılması önerilmemektedir. Toksisiteleri yönetmek için doz ertelemeleri gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

CRS ve ICANS advers reaksiyonlarında önerilen aksiyonlar için sırasıyla Tablo 2 ve 3'e bakınız.

Diğer advers reaksiyonlara yönelik önerilen aksiyonlar için Tablo 4'e bakınız.

Sitokin salıverme sendromu (CRS)

CRS klinik tabloya göre tanımlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Hastalar ateş, hipoksi ve hipotansiyonun diğer nedenleri açısından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Gerekli durumlarda CRS'ye yönelik destekleyici tedavi (anti-piretik ajanlar, intravenöz sıvı desteği, vazopressörler, IL-6 veya IL-6 reseptör inhibitörleri, oksijen takviyesi vs. dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) uygulanmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), hematoloji parametreleri ve akciğer, kalp, böbrek ve karaciğer fonksiyonunun izlenmesi için laboratuvar testleri değerlendirilmelidir.

Tablo 2. CRS Yönetimine Yönelik Öneriler

Derece[a]	**Ortaya çıkan belirtiler**	**İşlemler**
Derece 1	Vücut sıcaklığı ≥38 °C[b]	• CRS düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[c] • Destekleyici tedavi sağlanmalıdır.
Derece 2	Vücut sıcaklığının ≥38 °C olmasıyla birlikte aşağıdakilerden biri: • Sıvıya yanıt veren ve vazopressör gerektirmeyen hipotansiyon ve/veya • Düşük akımlı nazal kanülle[d] ya da üfleme yöntemiyle oksijen gereksinimi	• CRS düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[c] • Destekleyici tedavi sağlanmalıdır. • ELREXFIO'nun sonraki dozunu takiben 48 saat süreyle hastalar günlük olarak izlenmelidir. Hastalara sağlık tesislerinin yakınında bulunmaları talimatı verilmelidir.
Derece 3 (İlk ortaya çıkış)	Vücut sıcaklığının ≥38 °C olmasıyla birlikte aşağıdakilerden biri: • Vazopressin ile birlikte ya da vazopressin olmadan bir vazopressörün gerekli olduğu hipotansiyon ve/veya • Yüksek akımlı nazal kanül[d], yüz maskesi, geri solumasız maske veya Venturi maskesiyle oksijen gereksinimi	• CRS düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[c] • Yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır. • Bir sonraki ELREXFIO dozundan önce tedavi öncesi tıbbi ürünler uygulanmalıdır. • ELREXFIO'nun sonraki dozunu takiben 48 saat süreyle hastalar günlük olarak izlenmelidir. Hastalara sağlık tesislerinin yakınında bulunmaları talimatı verilmelidir.

Derece 3 (Tekrarlayan)	Vücut sıcaklığının ≥38 °C olmasıyla birlikte aşağıdakilerden biri: • Vazopressin ile birlikte ya da vazopressin olmadan bir vazopressörün gerekli olduğu hipotansiyon ve/veya • Yüksek akımlı nazal kanül[d], yüz maskesi, geri solumasız maske veya Venturi maskesiyle oksijen gereksinimi	• Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. • Yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır.
Derece 4	Vücut sıcaklığının ≥38 °C olmasıyla birlikte aşağıdakilerden biri: • Birden fazla vazopressör (vazopressin hariç) gerektiren hipotansiyon ve/veya • Pozitif basınçlı (örneğin, sürekli pozitif hava yolu basıncı [CPAP], iki seviye pozitif hava yolu basıncı [BiPAP], entübasyon ve mekanik ventilasyon) oksijen gereksinimi	• Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. • Yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

a. Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedavi Derneği (ASTCT) 2019 CRS derecelendirmesine göre.
b. CRS'yle ilişkilendirilen. Antipiretik veya anti-sitokin tedavisi gibi müdahalelerle maskelenebileceği için ateş her zaman hipotansiyon veya hipoksiyle eş zamanlı olarak görülmeyebilir.
c. Doz ertelemeleri sonrasında ELREXFIO'ya yeniden başlanmasına yönelik öneriler için Tablo 5'e bakınız.
d. Düşük akımlı nazal kanül ≤6 L/dk ve yüksek akımlı nazal kanül >6 L/dk'dır.

ICANS dahil nörolojik toksisiteler

Nörolojik semptomların diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Hastalar derhal değerlendirilmeli ve şiddetine göre tedavi edilmelidir. Şiddetli veya yaşamı tehdit edici nörolojik toksisiteler için yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Daha önceki ELREXFIO dozuyla Derece 2 veya daha yüksek ICANS yaşayan hastalara, sonraki dozu takip eden 48 saat boyunca bir sağlık tesisinin yakınında kalması talimatı verilmeli ve bu hastalar belirti ve semptomlar açısından günlük olarak izlenmelidir.

Tablo 3. ICANS yönetimine yönelik öneriler

Derece[a]	**Ortaya çıkan semptomlar[b]**	**İşlemler**
Derece 1	ICE skoru 7-9[c] Veya bilinç düzeyinde azalma[d]: spontan şekilde uyanıyor.	• ICANS düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[e] • Nörolojik semptomlar izlenmeli ve ileri değerlendirme ve yönetim için nöroloğa konsültasyon düşünülmelidir. • Nöbet profilaksisi için sedatif olmayan, anti-nöbet tıbbi ürünleri (örneğin, levetirasetam) düşünülmelidir.

Derece 2	ICE skoru 3-6[c] Veya bilinç düzeyinde azalma[d]: sesle uyanıyor.	• ICANS düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[e] • Altı saatte bir intravenöz yoldan deksametazon[f] 10 mg uygulanmalıdır. Deksametazon kullanımına derece 1 veya daha altına düzelme görülene kadar devam edilmeli, sonrasında azaltılarak kesilmelidir. • Nörolojik semptomlar izlenmeli ve ileri değerlendirme ve yönetim için nörolog ve diğer uzmanlara konsültasyon düşünülmelidir. • Nöbet profilaksisi için sedatif olmayan, anti-nöbet tıbbi ürünleri (örneğin, levetirasetam) düşünülmelidir. • ELREXFIO'nun sonraki dozunu takiben 48 saat süreyle hastalar günlük olarak izlenmelidir. Hastalara sağlık tesislerinin yakınında bulunmaları talimatı verilmelidir.
Derece 3 (İlk ortaya çıkış)	ICE skoru 0-2[c] ya da bilinç düzeyinde azalma[d]: yalnızca taktil uyaranla uyanıyor, ya da aşağıdakilerden biri şeklinde nöbetler[d]: • hızla düzelen herhangi bir fokal veya jeneralize klinik nöbet veya • elektroensefalografide (EEG) müdahale ile düzelen konvülsif olmayan nöbetler, ya da kafa içi basınç artışı: nörolojik görüntülemede fokal/lokal ödem[d]	• ICANS düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[e] • Altı saatte bir intravenöz yoldan deksametazon[f] 10 mg uygulanmalıdır. Deksametazon kullanımına derece 1 veya daha altına düzelme görülene kadar devam edilmeli, sonrasında azaltılarak kesilmelidir. • Nörolojik semptomlar izlenmeli ve ileri değerlendirme ve yönetim için nörolog ve diğer uzmanlara konsültasyon düşünülmelidir. • Nöbet profilaksisi için sedatif olmayan, anti-nöbet tıbbi ürünleri (örneğin, levetirasetam) düşünülmelidir. • Yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır. • ELREXFIO'nun sonraki dozunu takiben 48 saat süreyle hastalar günlük olarak izlenmelidir. Hastalara sağlık tesislerinin yakınında bulunmaları talimatı verilmelidir.
Derece 3 (Tekrarlayan)	ICE skoru 0-2[c] ya da bilinç düzeyinde azalma[d]: yalnızca taktil uyaranla uyanıyor, ya da aşağıdakilerden biri şeklinde nöbetler[d]: • hızla düzelen herhangi bir fokal veya jeneralize klinik nöbet veya • elektroensefalografide (EEG) müdahale ile düzelen konvülsif olmayan nöbetler, ya da kafa içi basınç artışı: nörolojik görüntülemede fokal/lokal ödem[d]	• Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. • Altı saatte bir intravenöz yoldan deksametazon[f] 10 mg uygulanmalıdır. Deksametazon kullanımına derece 1 veya daha altına düzelme görülene kadar devam edilmeli, sonrasında azaltılarak kesilmelidir. • Nörolojik semptomlar izlenmeli ve ileri değerlendirme ve yönetim için nörolog ve diğer uzmanlara konsültasyon düşünülmelidir. • Nöbet profilaksisi için sedatif olmayan, anti-nöbet tıbbi ürünleri (örneğin, levetirasetam) düşünülmelidir. • Yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Derece 4	ICE skoru 0[c] Veya aşağıda belirtildiği şekilde bilinç düzeyinde azalma[d]: • hasta uyarılabilir değil ya da uyarılması için şiddetli veya tekrarlayan taktil uyaran gerekiyor ya da • stupor veya koma, ya da aşağıdakilerden biri şeklinde nöbetler[d]: • yaşamı tehdit edici uzamış nöbet (> 5 dakika) veya • aralarda başlangıca dönüş olmadan tekrarlayıcı klinik veya elektriksel nöbetler, veya motor bulgular[d]: • hemiparezi veya paraparezi gibi derin fokal motor güçsüzlük veya kafa içi basınç artışı / serebral ödem[d] ile birlikte aşağıdakiler gibi belirtiler/semptomlar: • nörolojik görüntülemede diffüz serebral ödem veya • deserebre veya dekortike postür veya • VI. kraniyal sinir felci veya • papilödem veya • Cushing triadı	• Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. • Altı saatte bir intravenöz yoldan deksametazon[f] 10 mg uygulanmalıdır. Deksametazon kullanımına derece 1 veya daha altına düzelme görülene kadar devam edilmeli, sonrasında azaltılarak kesilmelidir. • Alternatif olarak 3 gün boyunca intravenöz yoldan günlük 1000 mg metilprednizolon uygulanması düşünülmelidir. • Nörolojik semptomlar izlenmeli ve ileri değerlendirme ve yönetim için nörolog ve diğer uzmanlara konsültasyon düşünülmelidir. • Nöbet profilaksisi için sedatif olmayan, anti-nöbet tıbbi ürünleri (örneğin, levetirasetam) düşünülmelidir. • Yoğun bakımı da içerebilen destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Kısaltmalar: İmmün efektör hücre ilişkili ensefalopati (ICE).

a. Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedavi Derneği (ASTCT) 2019 ICANS derecelendirmesine göre.

b. Yönetim, başka herhangi bir nedenle ilişkilendirilebilir olmayan en şiddetli olaya göre belirlenmelidir.

c. Hasta uyarılabilir durumdaysa ve ICE Değerlendirmesi gerçekleştirebiliyorsa şunlar değerlendirilmelidir: Oryantasyon (yıl, ay, şehir, hastane oryantasyonu=4 puan); İsimlendirme (örneğin, saate, kaleme, düğmeye işaret edilerek 3 nesne isimlendirilir=3 puan); Talimatlara Uyma (örneğin, "2 parmağını göster" veya "gözlerini kapat ve dilini çıkar"=1 puan); Yazım (standart bir cümle yazabilme kabiliyeti=1 puan) ve Dikkat (100'den geriye onar onar saydırılır=1 puan). Hasta uyarılabilir değilse ve ICE Değerlendirmesi gerçekleştiremiyorsa (Derece 4 ICANS)=0 puan.

d. Başka herhangi bir nedenle ilişkilendirilebilir olmayan.

e. Doz ertelemeleri sonrasında ELREXFIO'ya yeniden başlanmasına yönelik öneriler için Tablo 5'e bakınız.

f. Deksametazon uygulamasına yönelik tüm atıflar, deksametazon veya eşdeğeri ilaçlardır.

Tablo 4. Diğer advers reaksiyonlar için önerilen aksiyonlar

Advers reaksiyonlar	Şiddet	Aksiyonlar
Hematolojik Advers Reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.8)	Mutlak nötrofil sayısı < 0,5 x 10^9/L	• Mutlak nötrofil sayısı 0,5 x 10^9/L'ye veya üzerine çıkana kadar tedaviye ara verilmelidir.[b]
	Febril nötropeni	• Mutlak nötrofil sayısı 1 x 10^9/L olana veya üzerine çıkana ve ateş düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir.[b]
	Hemoglobin < 8 g/dL	• Hemoglobin düzeyi 8 g/dL'ye veya üzerine çıkana kadar tedaviye ara verilmelidir.[b]
	Trombosit sayısı < 25.000/mcL Trombosit sayısının 25.000/mcL ve 50.000/mcL arasında olmasıyla birlikte kanama	• Trombosit sayısı 25.000/mcL'ye veya üzerine çıkana ve kanama kanıtı kalmayana kadar tedaviye ara verilmelidir.[b]
Diğer* Hematolojik Olmayan Advers Reaksiyonlar[a] (bkz. bölüm 4.8)	Derece 3 ya da 4	• Derece 1 veya daha düşük ya da başlangıç değerlerine kadar iyileşme görülene kadar tedaviye ara verilmelidir.[b] • İyileşme görülmemesi durumunda kalıcı olarak kesilmelidir.

a. Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE), Versiyon 5.0'a göre.
b. Doz ertelemeleri sonrasında ELREXFIO'ya yeniden başlanmasına yönelik öneriler için Tablo 5'e bakınız (bkz. bölüm 4.2).
* CRS ve ICANS dışında.

Doz ertelemesi sonrasında ELREXFIO'ya yeniden başlanması

Bir dozun ertelenmesi durumunda tedaviye, Tablo 5'te sıralanan önerilere göre yeniden başlanmalı ve tedaviye doz uygulama şemasına göre devam edilmelidir (bkz. Tablo 1). Tedavi öncesi tıbbi ürünler, Tablo 5'te belirtildiği şekilde uygulanmalıdır.

Tablo 5. Doz ertelenmesi sonrasında ELREXFIO tedavisine yeniden başlanmasına yönelik öneriler

Uygulanan son doz	Uygulanan son dozdan itibaren erteleme süresi	İşlem
1. arttırma dozu (12 mg)	2 hafta veya daha az (≤ 14 gün)	2. arttırma dozunda (32 mg) yeniden başlanmalıdır.[a] Tolere edilmesi halinde 4 gün sonra 76 mg'a yükseltilmelidir.
	2 haftadan uzun (> 14 gün)	Arttırma dozu şemasına 1. arttırma dozunda yeniden başlanmalıdır (12 mg).[a]
2. arttırma dozu (32 mg)	2 hafta veya daha az (≤ 14 gün)	76 mg ile yeniden başlanmalıdır.[a]
	2 haftadan uzun ila 4 haftaya eşit veya daha az (15 gün ve ≤ 28 gün)	2. arttırma dozunda (32 mg) yeniden başlanmalıdır.[a] Tolere edilmesi halinde 1

		hafta sonra 76 mg'a yükseltilmelidir.
	4 haftadan uzun (> 28 gün)	Arttırma dozu şemasına 1. arttırma dozunda yeniden başlanmalıdır (12 mg).[a]
Herhangi bir tam tedavi dozu (76 mg)	12 hafta veya daha az (≤ 84 gün)	76 mg ile yeniden başlanmalıdır.
	12 haftadan uzun (> 84 gün)	Arttırma dozu şemasına 1. arttırma dozunda yeniden başlanmalıdır (12 mg).[a] Tolere edilmesi halinde 1 hafta sonra 76 mg'a yükseltilmelidir.

a. ELREXFIO dozundan önce tedavi öncesi tıbbi ürünler uygulanmalıdır.

Tedavi süresi
Tedaviye hastalık ilerleyene veya kabul edilemez toksisite gözlemlenene kadar devam edilmelidir.

Atlanan dozlar
Bir dozun atlanması durumunda doz, mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalı ve doz uygulama şeması belirtilen aralığın korunması için gerektiği şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 1).

Uygulama şekli:
ELREXFIO, yalnızca subkutan enjeksiyon olarak ve bir sağlık mesleği mensubu tarafından uygulanmalıdır.

Gerekli doz, karnın deri altı dokusuna (tercih edilen enjeksiyon bölgesi) enjekte edilmelidir. Alternatif olarak uyluğun deri altı dokusuna da enjekte edilebilir.

ELREXFIO deride kızarık, morarmış, hassas, sert veya yara izlerinin olduğu bölgelere enjekte edilmemelidir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün kullanımına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli değildir (toplam bilirubin > 1 ila 1,5 × NÜS ve herhangi bir AST veya toplam bilirubin ≤ NÜS ve AST > NÜS bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] > 30 mL/dak/1,73 m^2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
ELREXFIO'nun pediyatrik popülasyonda multipl miyelom tedavisinde geçerli bir kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR : SİTOKİN SALIVERME SENDROMU ve İMMÜN EFEKTÖR HÜCRE İLİŞKİLİ NÖROTOKSİSİTE SENDROMU dahil NÖROLOJİK TOKSİSİTE

- **ELREXFIO kullanan hastalarda yaşamı tehdit edici veya ölümcül reaksiyonlar da dahil olmak üzere Sitokin Salıverme Sendromu (CRS) ortaya çıkabilir. CRS riskini azaltmak için tedavi, ELREXFIO kademeli doz arttırma şemasına göre başlatılmalıdır. CRS düzelene kadar ELREXFIO'ya ara verilmeli veya şiddetine göre kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4)**
- **ELREXFIO kullanan hastalarda İmmün Efektör Hücre İlişkili Nörotoksisite Sendromu (ICANS) dahil olmak üzere ciddi ve yaşamı tehdit edici nörolojik toksisite ortaya çıkabilir. Hastalar tedavi sırasında ICANS dahil nörolojik toksisitenin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Nörolojik toksisite düzelene kadar ELREXFIO'ya ara verilmeli veya şiddetine göre kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4)**

<u>Sitokin salıverme sendromu (CRS)</u>

ELREXFIO alan hastalarda yaşamı tehdit edici veya ölümcül reaksiyonlar dahil olmak üzere CRS görülebilir. CRS'nin klinik belirtileri ve semptomları arasında ateş, hipoksi, üşüme-titreme, hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı ve karaciğer enzimlerinde artış yer almaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir (bkz. bölüm 4.8).

CRS riskini azaltmak için tedavi, ELREXFIO kademeli doz arttırma şemasına göre başlatılmalı ve hastalar, ELREXFIO uygulamasından sonra uygun şekilde izlenmelidir. CRS riskini azaltmak için ELREXFIO'nun doz uygulama şemasındaki ilk üç dozundan önce tedavi öncesi tıbbi ürünler uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Hastalara, CRS belirti veya semptomları görülmesi durumunda acil tıbbi yardıma başvurmaları konusunda danışmanlık verilmelidir.

İlk CRS belirtisinde ELREXFIO'ya ara verilmeli ve hastalar derhal hastaneye yatış açısından değerlendirilmelidir. CRS, bölüm 4.2'deki önerilere göre yönetilmeli ve yerel kurumsal kılavuzlara göre ileri yönetim düşünülmelidir. Gerekli durumlarda CRS'ye yönelik destekleyici tedavi (anti-piretik ajanlar, intravenöz sıvı desteği, vazopressörler, IL-6 veya IL-6 reseptör inhibitörleri, oksijen takviyesi vs. dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) uygulanmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), hematoloji parametreleri ve akciğer, kalp, böbrek

ve karaciğer fonksiyonunun izlenmesi için laboratuvar testleri değerlendirilmelidir.

ICANS dahil nörolojik toksisiteler

ELREXFIO tedavisini takiben ICANS dahil ciddi veya yaşamı tehdit edici nörolojik toksisiteler görülebilir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar tedavi sırasında nörolojik toksisitelerin belirti ve semptomları (örn. bilinç düzeyinde azalma, nöbetler ve/veya motor güçsüzlük) açısından izlenmelidir.

Hastalara, nörolojik toksisite belirti veya semptomları görülmesi durumunda acil tıbbi yardıma başvurması konusunda danışmanlık verilmelidir.

ICANS dahil nörolojik toksisitenin ilk belirtisinde ELREXFIO'ya ara verilmeli ve nöroloji değerlendirmesi düşünülmelidir. Nörolojik toksisitenin (örneğin, ICANS) genel yönetimi Tablo 3'te özetlenmiştir (bkz. bölüm 4.2).

ICANS potansiyeli nedeniyle hastalara kademeli doz arttırma şeması sırasında ve 2 arttırma dozunun her birinin tamamlanmasından sonraki 48 saat boyunca ve herhangi bir yeni nörolojik semptom başlangıcı durumunda araç ya da ağır veya potansiyel olarak tehlikeli makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.7).

Enfeksiyonlar

ELREXFIO alan hastalarda şiddetli, yaşamı tehdit edici veya ölümcül enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). ELREXFIO ile tedavi sırasında sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/reaktivasyonu dahil olmak üzere yeni veya tekrar aktifleşen viral enfeksiyonlar meydana gelmiştir. ELREXFIO ile tedavi sırasında, ölümcül olabilen progresif multifokal lökoensefalopati (PML) de meydana gelmiştir. Hastalar, yeni ortaya çıkan veya mevcut nörolojik belirti ve semptomlarda meydana gelen değişiklikler açısından izlenmelidir. PML şüphesi durumunda ELREXFIO tedavisi geçici olarak durdurulmalı ve uygun diyagnostik testler başlatılmalıdır. PML tanısının doğrulanması halinde ELREXFIO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

Aktif enfeksiyonları olan hastalarda tedaviye başlanmamalıdır. Hastalar ELREXFIO tedavisi öncesinde ve sırasında enfeksiyon belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hematolojik olmayan diğer advers reaksiyonlar için Tablo 4'te belirtilen şekilde enfeksiyonun şiddetine göre ELREXFIO tedavisi durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Yerel kurumsal kılavuzlara göre profilaktik antimikrobiyaller (örn. *pneumocystis jirovecii* pnömonisinin önlenmesi) ve anti-viraller (örn. herpes zoster reaktivasyonunun önlenmesi) uygulanmalıdır.

Nötropeni

ELREXFIO alan hastalarda nötropeni ve febril nötropeni bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Tam kan hücre sayıları başlangıçta ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. ELREXFIO tedavisine Tablo 4'te belirtildiği şekilde ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Nötropeni gelişen hastalar enfeksiyon belirtileri açısından izlenmelidir. Yerel kurumsal kılavuzlara göre destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Hipogamaglobulinemi

ELREXFIO alan hastalarda hipogamaglobulinemi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Tedavi sırasında immünoglobulin düzeyleri izlenmelidir. IgG düzeylerinin 400 mg/dl'nin altına düşmesi durumunda, subkutan veya intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisinin uygulanması düşünülmeli ve hastalar, enfeksiyon önlemleri ve antimikrobiyal profilaksisi dahil olmak üzere yerel kurumsal kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Canlı viral aşıların eşzamanlı kullanımı

ELREXFIO tedavisi sırasında veya sonrasında canlı viral aşılarla immünizasyonun güvenliliği araştırılmamıştır. İlk dozdan önceki 4 hafta içinde, tedavi sırasında ve tedaviden en az 4 hafta sonra canlı virüs aşılarıyla aşılama önerilmemektedir.

Laboratuvar testleri

ELREXFIO ile tedavi sırasında transaminaz yükselmeleri bildirilmiştir ve bunlar eşzamanlı CRS ile birlikte veya CRS olmaksızın ortaya çıkabilir. Başlangıçta ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda transaminaz ve bilirubin düzeyleri izlenmelidir. Şiddetine bağlı olarak ELREXFIO tedavisi durdurulmalı veya ELREXFIO'nun kalıcı olarak kesilmesi değerlendirilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

ELREXFIO ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

ELREXFIO tedavisine başlanmasıyla ilişkili olan ilk sitokin salıverilmesi, sitokrom P450 (CYP) enzimlerini baskılayabilir. Etkileşim riskinin en yüksek olduğu dönem, doz artırımı sırasında ve sonrasındaki 14 güne kadar olan süre ile CRS sırasında ve sonrasındaki 14 güne kadar olan süredir. Bu süreçte eş zamanlı olarak terapötik indeksi dar olan duyarlı CYP substratları (örneğin, siklosporin, fenitoin, sirolimus ve varfarin) alan hastalarda tıbbi ürün konsantrasyonları takip edilmeli veya hastalar toksisite açısından izlenmelidir. Eş zamanlı tıbbi ürünün dozu gereken şekilde ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ELREXFIO tedavisine başlanmadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebelik durumu kontrol edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ELREXFIO tedavisi sırasında ve son dozdan sonra 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebelik döneminde elranatamab kullanımı riskini değerlendirmeye yönelik herhangi bir insan veya hayvan verisi bulunmamaktadır. İnsan immünoglobulininin (IgG) gebeliğin ilk üç ayından sonra plasentaya geçtiği bilinmektedir. Etki mekanizmasına göre, elranatamab gebe kadınlara uygulandığında fetal hasara yol açabilir ve bu nedenle ELREXFIO'nun gebelik döneminde kullanılması önerilmemektedir.

ELREXFIO, hipogamaglobulinemiyle ilişkilidir, bu nedenle ELREXFIO ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde immünoglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi
Elranatamabın insan veya hayvan sütüne geçip geçmediği, annelerini emen yenidoğanları veya süt üretimini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. İnsan IgG'lerinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilmemelidir ve bu nedenle ELREXFIO tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 6 ay boyunca emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Elranatamabın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Elranatamabın erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkileri hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ELREXFIO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde majör bir etkisi bulunmaktadır.

ICANS potansiyeli nedeniyle ELREXFIO kullanan hastalar, bilinç düzeyinde azalma açısından risk altındadır (bkz. bölüm 4.8). Hastalara 2 arttırma dozunun her biri sırasında ve tamamlanmasından sonraki 48 saat boyunca ve yeni başlangıçlı nörolojik toksisite durumunda nörolojik semptomlara düzelene kadar araç ya da ağır veya potansiyel olarak tehlikeli makine kullanmaktan kaçınmaları talimatı verilmelidir (bkz. bölümler 4.2 ve 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar CRS (%57,9), anemi (%54,1), nötropeni (%45,9), yorgunluk (%44,8), üst solunum yolu enfeksiyonu (%43,2), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%38,3) diyare (%42,1), pnömoni (%38,3), trombositopeni (%36,6), lenfopeni (%30,1), iştahta

azalma (%27,3), pireksi (%29), döküntü (%27,9), artralji (%26,8), hipokalemi (%23,5), mide bulantısı (%21,9), deride kuruluk (%21,9) ve dispne (%20,8) olmuştur.

Ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%31,7), sepsis (%15,8), CRS (%12,6), anemi (%5,5), üst solunum yolu enfeksiyonu (%5,5), idrar yolu enfeksiyonu (%3,8), febril nötropeni (%3,3), diyare (%2,7), dispne (%2,7) ve pireksiyi (%2,2) içermektedir.

Advers reaksiyonların listesi

Tablo 6'da önerilen doz uygulama rejimine göre ELREXFIO almış olan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar özetlenmektedir (önceden BCMA'ya yönelik antikor ilaç konjugatı [ADC] veya kimerik antijen reseptörü [CAR] T hücre tedavisi [destekleyici Kohort B] alan 64 hasta dahil N=183). Medyan tedavi süresi 4,1 (aralık: 0,03 ila 35,9) ay olmuştur. ELREXFIO'nun güvenlilik verileri tedavi alan tüm popülasyonda da (N=265) değerlendirilmiş ve ek bir advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıflandırması baz alınarak aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Tablo 6. MagnetisMM-3'te önerilen dozda ELREXFIO tedavisi alan multipl miyelomlu hastalarda görülen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık (Tüm dereceler)	N=183	
			Herhangi bir derece (%)	Derece 3 veya 4 (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni[a]	Çok yaygın	38,3	25,7
	Sepsis[b]	Çok yaygın	18,6	13,1
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	43,2	6
	İdrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	13,7	6
	Sitomegalovirüs enfeksiyonu[c]	Yaygın	9,3	2,2
	Progresif multifokal lökoensefalopati	Yaygın olmayan	0,5*	0
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni	Çok yaygın	45,9	44,3
	Anemi	Çok yaygın	54,1	42,6
	Trombositopeni	Çok yaygın	36,6	26,2
	Lenfopeni	Çok yaygın	30,1	27,9
	Lökopeni	Çok yaygın	18,6	13,1
	Febril nötropeni	Yaygın	3,3	3,3
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Sitokin salıverme sendromu	Çok yaygın	57,9	0,5
	Hipogamaglobulinemi	Çok yaygın	16,9	2,7
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştahta azalma	Çok yaygın	27,3	1,1
	Hipokalemi	Çok yaygın	23,5	9,3
	Hipofosfatemi	Yaygın	6,6	0,5

Tablo 6. MagnetisMM-3'te önerilen dozda ELREXFIO tedavisi alan multipl miyelomlu hastalarda görülen advers reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları	Periferik nöropati[d]	Çok yaygın	17,5	1,1
	Baş ağrısı	Çok yaygın	19,7	0
	İmmün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS)	Yaygın	3,3	1,1
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Çok yaygın	20,8	4,9
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın	42,1	2,7
	Bulantı	Çok yaygın	21,9	0
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü[e]	Çok yaygın	27,9	0
	Deride kuruluk	Çok yaygın	21,9	0
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Çok yaygın	26,8	1,6
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Çok yaygın	38,3	0
	Pireksi	Çok yaygın	29	3,3
	Yorgunluk	Çok yaygın	44,8	6
Araştırmalar	Transaminazlarda artış	Çok yaygın	17,5	5,5

* Ölümcül (Derece 5) vaka bildirilmiştir.

a. Pnömoni terimi atipik pnömoni, bronkopulmoner aspergilloz, koronavirüs pnömonisi, COVID-19 pnömonisi, alt solunum yolu enfeksiyonu, bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu, fungal alt solunum yolu enfeksiyonu, Pneumocystis jirovecii pnömonisi, pnömoni, adenoviral pnömoni, aspirasyon pnömonisi, bakteriyel pnömoni, sitomegaloviral pnömoni, fungal pnömoni, hemofilus pnömonisi, influenzal pnömoni, pnömokok pnömonisi, psödomonal pnömoni, respiratuvar sinsityal virüs pnömonisi ve viral pnömoniyi içermektedir.

b. Sepsis terimi bakteriyemi, Campylobacter bakteriyemisi, cihazla ilişkili bakteriyemi, cihazla ilişkili sepsis, Escherichia bakteriyemisi, Escherichia sepsisi, Klebsiella sepsisi, psödomonal sepsis, sepsis, septik şok, stafilokoksik bakteriyemi, stafilokoksik sepsis, streptokoksik sepsis ve ürosepsisi içermektedir.

c. CMV, sitomegalovirüs korioretiniti, sitomegalovirüs gastroenteriti, sitomegalovirüs enfeksiyonu, sitomegalovirüs enfeksiyonu reaktivasyonu ve sitomegalovirüs viremisini içermektedir.

d. Periferik nöropati terimi disestezi, Guillain-Barre sendromu, hipoestezi, nöralji, periferik nöropati, parestezi, periferik motor nöropati, periferik sensörimotor nöropati, periferik duyusal nöropati ve polinöropatiyi içermektedir.

e. Döküntü terimi eksfolyatif dermatit, jeneralize eksfolyatif dermatit, epidermoliz, eritem, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, püstüler döküntü ve simetrik ilaç ilişkili intertrijinöz ve fleksural ekzantemi içermektedir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Sitokin salıverme sendromu (CRS)

Önerilen dozda ELREXFIO alan hastaların %57,9'unda CRS görülmüş ve hastaların %43,7'sinde Derece 1 CRS, %13,7'sinde Derece 2 CRS ve hastaların %0,5'inde Derece 3 CRS görülmüştür. Çoğu hastada CRS, birinci arttırma dozundan (%43,2) veya ikinci arttırma dozundan (%19,1) sonra görülmüş, hastaların %7,1'inde ise ilk tam tedavi dozundan ve %1,6'sında ise sonraki bir dozdan sonra CRS görülmüştür. Tekrarlayan CRS, hastaların %13,1'inde görülmüştür. CRS başlangıcına kadar geçen medyan süre en son dozdan 2 (aralık: 1 ila 9) gün sonra olup, medyan süresi 2 (aralık: 1 ila 19) gündür.

CRS gelişen hastalarda görülen ilişkili semptomlar ateş (%98,1), hipotansiyon (%20,8) ve hipoksi (%11,3) içermiştir ve hastaların %34'üne CRS tedavisi için tosilizumab (veya siltuksimab) ve %15,1'ine kortikosteroid uygulanmıştır.

İmmün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS)
Önerilen doz uygulama şemasına göre uygulanan ELREXFIO tedavisini takiben hastaların %3,3'ünde ICANS meydana gelmiştir ve hastaların %0,5'inde Derece 1 ICANS, %1,6'sında Derece 2 ve %1,1'inde Derece 3 ICANS görülmüştür. ICANS, hastaların çoğunda birinci arttırma dozundan sonra (%2,7), 1 (%0,5) hastada ikinci arttırma dozundan sonra ve 1 (%0,5) hastada sonraki bir dozdan sonra görülmüştür. Tekrarlayan ICANS, hastaların %1,1'inde görülmüştür. Başlangıca kadar geçen medyan süre en son dozdan 3 (aralık: 1 ila 4) gün sonra olup, medyan süresi 2 (aralık: 1 ila 18) gündür.

ICANS, CRS'yle eş zamanlı olarak, CRS'nin düzelmesi sonrasında ya da CRS olmadan başlayabilir. ICANS'ın en sık semptomları bilinç düzeyinde azalma ve Derece 1 veya Derece 2 İmmün Efektör Hücre İlişkili Ensefalopati (ICE) skorlarını içermiştir (bkz. tablo 3). ICANS gelişen hastaların %66,7'sine ICANS tedavisi için kortikosteroid, %33,3'üne tosilizumab (veya siltuksimab), %33,3'üne levetirasetam ve %16,7'sine anakinra uygulanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve belirtiler

Klinik çalışmalarda minimal doz aşımı deneyimi bulunmaktadır. Elranatamabın tolere edilebilen maksimum dozu belirlenmemiştir.Klinik çalışmalarda haftada bir kez 76 mg'a kadar dozlar uygulanmıştır.

Tedavi

Doz aşımı durumunda hasta, advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve uygun destekleyici tedavi derhal başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları
ATC kodu: L01FX32

Etki mekanizması

Elranatamab, T hücreleri üzerindeki CD3-epsilonu ve plazma hücreleri, plazmablastlar ve multipl miyelom hücreleri üzerindeki B hücresi olgunlaşma antijenini (BCMA) bağlayan, bi-spesifik bir T hücresi bağlayıcı antikordur. Elranatamab'ın tümör hücreleri üzerindeki BCMA'ya ve T hücreleri üzerindeki CD3'e bağlanması, doğal T hücresi reseptörü (TCR) spesifikliğinden veya majör doku uyumluluğu (MHC) Sınıf 1 moleküllerinden bağımsızdır. Elranatamab, T hücrelerini aktive etmiş, proenflamatuvar sitokin salımına neden olmuş ve multipl miyelom hücre lizisine yol açmıştır.

Farmakodinamik etkiler

İmmünojenisite
MagnetisMM-3 çalışmasında önerilen dozda elranatamab tedavisi sırasında katılımcıların %9,5'inde anti-ilaç antikorları (ADA) tespit edilmiştir. ADA'nın farmakokinetik, etkililik veya güvenlilik üzerinde etkisine dair hiçbir kanıt gözlenmemiştir; ancak veriler hâlâ sınırlıdır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Relaps veya refrakter multipl miyelom
ELREXFIO monoterapisinin etkililiği, açık etiketli, randomize olmayan, çok merkezli bir Faz 2 çalışmada (MagnetisMM-3) relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarında değerlendirilmiştir. Çalışmaya en az bir proteazom inhibitörüne (PI), bir immünomodülatör ajana (IMiD) ve bir anti-CD38 monoklonal antikora refrakter olan hastalar dahil edilmiştir. MagnetisMM-3'e daha önce BCMA'ya yönelik tedavi almamış 123 hasta (pivot Kohort A) dahil edilmiştir. Hastaların kayıt sırasında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre ölçülebilir hastalığı vardır. Çalışmaya ECOG skoru ≤ 2, başlangıçtaki kemik iliği (mutlak nötrofil sayısı ≥ 1 x 10^9/L, trombosit sayısı ≥ 25 x 10^9/L, hemoglobin düzeyi ≥ 8 g/dl), böbrek (CrCL ≥ 30 ml/dk) ve karaciğer [aspartat aminotransferaz (AST) ve [alanin transaminaz (ALT) ≤ 2,5 x normalin üst sınırı (NÜS)], total bilirubin ≤ 2 x NÜS] fonksiyonu yeterli ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ %40 olan hastalar dahil edilmiştir. *Smoldering* multipl miyelom, aktif plazma hücreli lösemi, amiloidoz, POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plazma hücre bozukluğu, cilt değişiklikleri) sendromu olan, kayıttan önceki 12 hafta içinde kök hücre nakli yapılmış olan, aktif enfeksiyonları bulunan ve klinik olarak önemli nöropatisi ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara tedavinin 1. gününde 12 mg ve 4. gününde 32 mg şeklinde kademeli bir şekilde arttırılan ELREXFIO dozları ve takiben tedavinin 8. gününde ELREXFIO'nun ilk tam tedavi dozu (76 mg) subkutan yoldan uygulanmıştır. Sonrasında hastalara haftada bir kez 76 mg uygulanmıştır. 24 hafta sonra IMWG yanıt kategorisine göre en az 2 aydır devam eden kısmi yanıt veya daha iyi bir yanıt elde edilen hastalarda doz uygulama aralığı haftada bir yerine 2 haftada bir olarak ve en az 24 hafta boyunca 2 haftada bir 76 mg doz uygulandıktan sonra 2 haftada bir yerine 4 haftada bir olarak değiştirilmiştir (bkz. bölüm 4.2).

Pivot Kohort A'da tedavi uygulanan 123 hastanın medyan yaşı 68 (aralık: 36 ila 89) olup hastaların %19,5'i ≥75 yaşındadır. %44,7'si kadın; %58,5'i Beyaz Irktan, %13'ü Asyalı, %8,9'u Hispanik/Latin ve %7,3'ü Siyah Irktandır. Çalışmaya girişteki hastalık evresi (R-ISS) %22,8'inde Evre I, %55,3'ünde Evre II ve %15,4'ünde Evre III olmuştur. İlk multipl miyelom tanısından kayıt zamanına kadar geçen medyan süre 72,9 (aralık: 16 ila 228) ay olmuştur. Hastalara daha önce medyan 5 tedavi basamağı (aralık: 2 ila 22) uygulanmış ve %96'sı daha önce ≥3 basamak tedavi almıştır. %96,7'si üç sınıfa refrakter ve %95,9'u son tedavi basamaklarına refrakter olmuştur. %68,3'üne daha önce otolog kök hücre nakli ve %5,7'sine daha önce allojenik kök hücre nakli uygulanmıştır. Hastaların %25,2'sinde yüksek riskli sitogenetik [t(4;14), t(14;16) veya del(17p)] bulunmuştur. Hastaların %31,7'sinde başlangıçta kör bağımsız merkezi incelemeye (BICR) göre ekstramedüller hastalık (herhangi bir plazmasitom varlığı (ekstramedüller ve/veya paramedüller) ile yumuşak doku bileşeni) bulunmuştur.

Etkililik bulguları IMWG kriterlerine göre BICR tarafından değerlendirilen yanıt oranı ve yanıt süresine (DOR) dayandırılmıştır. Pivot Kohort A'daki etkililik bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir. Yanıt verenler için ilk dozdan itibaren medyan (aralık) takip süresi 27,9 (3,6;

36,8) ay olmuştur.

Tablo 7. MagnetisMM-3'te pivot Kohort A'dan elde edilen etkililik bulguları

	Daha önce BCMA'ya yönelik tedavi almamış olan hastalar (pivot Kohort A)
	Tedavi alanların tümü (N = 123)
Objektif Yanıt Oranı (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (%95 GA)	75 (%61) (51,8 - 69,6)
Mükemmel tam yanıt (sCR)	20 (%16,3)
Tam yanıt (CR)	26 (%21,1)
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	23 (%18,7)
Kısmi yanıt (PR)	6 (%4,9)
Tam Yanıt Oranı (sCR+CR), n (%) (%95 GA)	46 (%37,4) (28,8 – 46,6)
İlk Yanıta Kadar Geçen Süre (ay)	
Tedaviye yanıt verenlerin sayısı	75
Medyan	1,22
Aralık	(0,9 - 7,4)
Yanıt Süresi (DOR) (ay)	
Tedaviye yanıt verenlerin sayısı	75
Medyan (%95 GA)	NE (NE, NE)
12. aydaki oran (%95 GA)	73,4 (61,4 – 82,1)
24. aydaki oran (%95 GA)	66,9 (54,4 – 76,7)
CR veya sCR elde edilen ve MRD açısından değerlendirilebilir olan hastalarda MRD negatifliği oranı[a] CR/sCR'lere ulaşan 46 hastanın 31'i MRD açısından değerlendirilebilir durumda olmuştur.	
n (%)	28 (%90,3)
%95 GA (%)	(74,2 - 98)

Kısaltmalar: GA = Güven aralığı; NE = Hesaplanabilir değildir; MRD = Minimal rezidüel hastalık.

a. Yeni Nesil Dizileme clonoSEQ analiziyle (Adaptive Biotechnologies) 10^{-5} eşiğine göre.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Farmakokinetik parametreler, aksi belirtilmediği sürece bağlanmamış elranatamab için geometrik ortalama (varyasyon katsayısı [CV]%) olarak sunulmuştur. Elranatamabın ilk subkutan dozundan sonra C_{maks} ve EAA_{tau} değerleri, subkutan uygulama yoluyla değerlendirilen doz aralığında (~ 6 ila 76 mg) dozla orantılı bir şekilde artış göstermiştir. 24 haftalık doz uygulamasından sonra ilk subkutan elranatamab 76 mg dozuna kıyasla ortalama birikim oranı C_{maks} ve EAA_{tau} için sırasıyla 6,6 kat ve 11,2 kat olmuştur. Elranatamabın öngörülen C_{ort}, C_{maks} ve $C_{çukur}$ değerleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Önerilen dozun ardından elranatamabın öngörülen farmakokinetik parametreleri

Zaman noktası	Parametreler			
	Öngörülen			Gözlenen
	C_{ort} (mcg/mL)	C_{maks} (mcg/mL)	$C_{çukur}$ (mcg/mL)	$C_{çukur}$[d] (mcg/mL)
Haftalık dozun sonu (24. Hafta)[a]	32 (%46)	33 (%46)	30,5 (%48)	32.2 (%71)
Kararlı durum (iki haftada bir dozlama)[a,b]	17,7 (%53)	19,5 (%51)	15,1 (%60)	16.5 (%59)
Kararlı durum (dört haftada bir dozlama)[a,c]	8,8 (%58)	11,5 (%54)	5,9 (%78)	6.7 (%76)

a. Öngörülen farmakokinetik parametreler, yanıt elde eden hastalar için raporlanmıştır.
b. İki haftada bir elranatamab uygulamasıyla öngörülen kararlı durum maruziyetine yaklaşık 48 haftada ulaşılmıştır.
c. Dört haftada bir elranatamab uygulamasıyla öngörülen kararlı durum maruziyetine yaklaşık 72 haftada ulaşılmıştır.
d. Gözlenen elranatamab $C_{çukur}$ değerleri geometrik ortalama (%CV) olarak sunulmuştur. Doz öncesi konsantrasyonlar, sırasıyla 7. döngü 1. gün (n = 40), 13. döngü 1. gün (n = 23) ve 25. döngü 1. gün (n = 10) için, haftalık dozlama, iki haftada bir dozlama ve dört haftada bir dozlama için kararlı durum $C_{çukur}$ değerlerini temsil etmektedir.

Emilim

Subkutan yoldan uygulanan elranatamabın ortalama biyoyararlanımı %56,2 olmuştur. Tüm doz düzeyleri genelinde SC elranatamab uygulamasından sonraki medyan T_{maks} değeri 3 ila 7 gün olmuştur.

Dağılım

Popülasyon farmakokinetik modeline dayanarak, bağlanmamış elranatamabın tahmin edilen ortalama santral dağılım hacmi, 4,78 L, merkezi kompartman için %69 (CV) ve periferik kompartman için 2,83 L olmuştur.

Eliminasyon

Elranatamab'ın tahmin edilen geometrik ortalama yarı ömrü, haftalık 76 mg'lık dozlardan sonra 24. haftada 22, %64 (CV) gündür. Popülasyon farmakokinetik modeline göre tahmin edilen ortalama elranatamab klirensi0,324 L/gün, %100 (CV) idi.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum

Elranatamabın ilk subkutan dozundan sonra C_{maks} ve EAA_{tau} değerleri, subkutan uygulama yoluyla değerlendirilen doz aralığında (~ 6 ila 76 mg) dozla orantılı bir şekilde artış göstermiştir.

Özel popülasyonlar
Elranatamab farmakokinetiğinde yaş (36 ila 89 yaş), cinsiyet (167 erkek, 154 kadın), ırk (193 Beyaz Irk, 49 Asyalı, 29 Siyah Irk) ve vücut ağırlığına (37 ila 160 kg) göre klinik açıdan önemli bir fark gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda elranatamab ile ilgili herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizlerinin bulguları hafif böbrek yetmezliğinin (60 ml/dk/1,73 $m^2 \leq$ eGFR < 90 ml/dk/1,73 m^2) veya orta dereceli böbrek yetmezliğinin (30 ml/dk/1,73 $m^2 \leq$ eGFR < 60 ml/dk/1,73 m^2) elranatamab farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemediğine işaret etmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda mevcut veriler sınırlıdır (eGFR < 30 ml/dk/1,73 m^2).

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda elranatamab ile ilgili herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizlerinden elde edilen bulgular hafif karaciğer yetmezliğinin (total bilirubin > 1 ila 1,5 x NÜS ve herhangi bir AST düzeyi ya da total bilirubin ≤ NÜS ve AST > NÜS) elranatamab farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilemediğine işaret etmektedir. Orta dereceli (total bilirubin > 1,5 ila 3 x NÜS ve herhangi bir AST) veya şiddetli (total bilirubin > 3 x NÜS ve herhangi bir AST) karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite ve mutajenisite
Elranatamabın karsinojenik veya genotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi için hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Üreme toksikolojisi ve fertilite
Elranatamabın fertilite ya da üreme ve fetal gelişim üzerindeki etkilerini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.
Cinsel açıdan olgun sinomolgus maymunlarında yapılan 13 haftalık tekrarlayan doz toksisitesi çalışmasında, 6 mg/kg/hafta düzeyine kadar subkutan dozların (EAA maruziyetine göre önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 6,5 katı) uygulanmasını takiben erkek ve dişi üreme organları üzerinde kayda değer bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Edetat disodyum dihidrat
L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat 80
Sukroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
24 ay

Açıldıktan sonra
Hazırlanmış dozun uygulama enjektöründe saklanması da dahil olmak üzere, flakon açıldıktan sonra 2 °C ila 8 °C arasında 7 gün ve 30 °C'ye kadar olan sıcaklıklarda 24 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, enjektör hazırlığı kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği takdirde kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak 2 °C ila 8 °C'de 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız.
Dondurmayınız. Çalkalanmamalıdır.
Işıktan korumak için orijinal kartonunda saklayınız.
Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1,1 ml çözeltide 44 mg elranatamab içeren, klorobutil kauçuk tıpalı ve alüminyum geçme kapaklı tek kullanımlık 1 adet Tip 1 cam flakon

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ELREXFIO 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) ve ELREXFIO 76 mg/1,9 ml (40 mg/ml) enjeksiyonluk çözelti uygulama öncesinde seyreltmeye gerek olmayan kullanıma hazır çözelti şeklinde tedarik edilmektedir. Çalkalamayınız.

ELREXFIO berrak ila hafif opalesan ve renksiz ila soluk kahverengi bir çözeltidir. Renk değişikliği veya parçacıklı madde görülmesi durumunda çözelti uygulanmamalıdır.

ELREXFIO'nun hazırlanması ve uygulanması için aseptik teknik kullanılmalıdır.

Hazırlama talimatları
ELREXFIO flakonları tek kullanımlıktır.

ELREXFIO, gerekli olan doza istinaden değişen şekilde aşağıdaki talimatlara göre (bkz. Tablo 9) hazırlanmalıdır. Arttırma dozlarının her biri için 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) tek dozluk flakon kullanılması önerilir.

Tablo 9. ELREXFIO hazırlama talimatları

Gerekli doz	Doz hacmi
12 mg (1. Arttırma dozu)	0,3 mL
32 mg (2. arttırma dozu)	0,8 mL
76 mg (Tam tedavi dozu)	1,9 mL

İmha

Tek kullanımdan sonra flakon ve kalan tüm içerik atılmalıdır. Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller, 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/303

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ