

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju

Jedna bočica sadrži 44 mg elranatamaba u 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju

Jedna bočica sadrži 76 mg elranatamaba u 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab je bispecifično IgG2 kapa protutijelo dobiveno od dva monoklonska protutijela. Elranatamab je proizveden upotrebom dviju staničnih linija jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) izmijenjenih tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smečkasta otopina pH vrijednosti 5,8 i osmolarnosti približno 301 mOsm/l.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

ELREXFIO je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo usmjereno protiv CD38, a u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom posljednje terapije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

Lijek ELREXFIO treba primijeniti putem supkutane injekcije zdravstveni radnik koji ima na raspolaganju odgovarajuće obučeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu kako bi se mogle liječiti teške reakcije, uključujući sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i sindrom neurotoksičnosti povezan s imunskim efektorskim stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) (vidjeti dio 4.4).

Prije uvođenja liječenja treba napraviti kompletnu krvnu sliku. Potrebno je isključiti bilo kakvu mogućnost aktivnih infekcija i/ili trudnoću u žena reproduktivne dobi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## Doziranje

### *Preporučeni raspored doziranja*

Preporučene doze su doze koje se postupno povećavaju i iznose 12 mg 1. dana i 32 mg 4. dana, nakon kojih slijedi puna doza liječenja od 76 mg tjedno od 2. do 24. tjedna (vidjeti tablicu 1).

Za bolesnike koji su najmanje 24 tjedna bili liječeni i postigli odgovor, interval doziranja treba prijeći na raspored primjene svaka dva tjedna.

Lijek ELREXFIO se treba primijeniti prema rasporedu doziranja postupnim povećavanjem doze navedenom u tablici 1 kako bi se smanjila incidencija i težina CRS-a i ICANS-a. Zbog rizika od pojave CRS-a i ICANS-a bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi navedenih sindroma tijekom 48 sati nakon primjene svake od 2 doza koje se postupno povećavaju te ih treba upozoriti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 1. Raspored doziranja lijeka ELREXFIO**

Raspored doziranja	Tjedan/dan	Doza	
Postupno povećavanje doza <sup>a,b</sup>	1. tjedan: 1. dan	1. doza koja se postupno povećava	12 mg
	1. tjedan: 4. dan	2. doza koja se postupno povećava	32 mg
Tjedno doziranje <sup>a,c,d</sup>	2. - 24. tjedan: 1. dan	Puna doza liječenja	76 mg jedanput tjedno
Doziranja svaka 2 tjedna <sup>d,e</sup>	Od 25. tjedna nadalje: 1. dan	Puna doza liječenja	76 mg jedanput svaka dva tjedna

- Lijekovi namijenjeni primjeni prije liječenja (premedikacija) trebaju se primijeniti prije prve tri doze lijeka ELREXFIO.
- Potrebno je održavati razmak od najmanje 2 dana između 1. doze koja se postupno povećava (12 mg) i 2. doze koja se postupno povećava (32 mg).
- Potrebno je održavati razmak od najmanje 3 dana između 2. doze koja se postupno povećava (32 mg) i prve pune doze liječenja (76 mg).
- Potrebno je održavati razmak od najmanje 6 dana između doza.
- Za bolesnike koji su postigli odgovor.

Napomena: Vidjeti tablicu 5 za preporuke o ponovnom početku primjene lijeka ELREXFIO nakon odgoda doziranja.

### *Preporučeni lijekovi namijenjeni primjeni prije liječenja (premedikaciji)*

Sljedeći lijekovi namijenjeni primjeni prije liječenja (premedikaciji) trebaju se primijeniti približno 1 sat prije prve tri doze lijeka ELREXFIO koje uključuju 1. dozu koja se postupno povećava, 2. dozu koja se postupno povećava i prvu punu dozu liječenja, kako je opisano u tablici 1, radi smanjenja rizika od pojave CRS-a (vidjeti dio 4.4):

- paracetamol 500 mg peroralno (ili ekvivalent)
- deksametazon 20 mg peroralno ili intravenski (ili ekvivalent)
- difenhidramin 25 mg peroralno (ili ekvivalent)

Profilaksu antimikrobnim lijekovima i antivirusnim lijekovima potrebno je razmotriti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.4).

### Prilagodbe doze u slučaju toksičnosti

Ne preporučuju se smanjenja doze lijeka ELREXFIO. Mogu biti potrebne odgode doze radi zbrinjavanja toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Vidjeti tablice 2 i 3 za preporučeno djelovanje u slučaju nuspojava CRS-a odnosno ICANS-a.

Vidjeti tablicu 4 za preporučeno djelovanje u slučaju drugih nuspojava.

### *Sindrom otpuštanja citokina (CRS)*

Postojanje CRS-a treba utvrditi na temelju kliničke slike (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba pregledati i liječiti radi drugih uzroka vrućice, hipoksije i hipotenzije. Potpornu terapiju za CRS (uključujući, uz ostalo, antipiretike, intravensku nadoknadu tekućina, vazopresore, IL-6 ili inhibitore receptora IL-6, nadomjesnu terapiju kisikom, itd.) treba primijeniti prema potrebi. Potrebno je razmotriti provođenje laboratorijskih pretraga radi praćenja moguće pojave diseminirane intravaskularne koagulacije, hematoloških parametara, kao i plućne, srčane, bubrežne i jetrene funkcije.

**Tablica 2. Preporuke za liječenje CRS-a**

<b>Stupanj<sup>a</sup></b>	<b>Prisutni simptomi</b>	<b>Djelovanje</b>
1. stupanj	Temperatura $\geq 38$ °C <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja CRS-a.<sup>c</sup></li><li>• Provesti potpornu terapiju.</li></ul>
2. stupanj	Temperatura $\geq 38$ °C s jednim od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"><li>• hipotenzijom koja odgovara na unos tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora i/ili</li><li>• potrebom za primjenom kisika putem niskoprotočne nosne kanile<sup>d</sup> ili sustava za isporuku kisika pred nos i usta bolesnika (engl. <i>blow-by</i>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja CRS-a.<sup>c</sup></li><li>• Provesti potpornu terapiju.</li><li>• Pratiti bolesnike tijekom dana, odnosno tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka ELREXFIO. Savjetovati bolesnike da ostanu u blizini zdravstvene ustanove.</li></ul>
3. stupanj (prva pojava)	Temperatura $\geq 38$ °C s jednim od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"><li>• hipotenzijom koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega i/ili</li><li>• potrebom za primjenom kisika putem visokoprotočne nosne kanile<sup>d</sup>, maske za kisik, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima (engl. <i>non-rebreather mask</i>) ili Venturijeve maske</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja CRS-a.<sup>c</sup></li><li>• Provesti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.</li><li>• Primijeniti lijekove namijenjene premedikaciji prije sljedeće doze lijeka ELREXFIO.</li><li>• Pratiti bolesnike tijekom dana, odnosno tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka ELREXFIO. Savjetovati bolesnike da ostanu u blizini zdravstvene ustanove.</li></ul>
3. stupanj (ponavljajući)	Temperatura $\geq 38$ °C s jednim od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"><li>• hipotenzijom koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora uz vazopresin ili bez njega i/ili</li><li>• potrebom za primjenom kisika putem visokoprotočne nosne kanile<sup>d</sup>, maske za kisik, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima (engl. <i>non-rebreather mask</i>) ili Venturijeve maskom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trajno prekinuti terapiju.</li><li>• Provesti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.</li></ul>

Stupanj <sup>a</sup>	Prisutni simptomi	Djelovanje
4. stupanj	Temperatura $\geq 38$ °C s jednim od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotenzijom koja zahtijeva primjenu više vazopresora (isključujući vazopresin) i/ili</li> <li>potrebom za primjenom kisika putem uređaja za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putevima [engl. <i>biphasic positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno prekinuti terapiju.</li> <li>Provesti potpurnu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.</li> </ul>

a. Na temelju usuglašenih kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) 2019.

b. Pripisuje se CRS-u. Vrućica možda neće uvijek biti prisutna istodobno s hipotenzijom ili hipoksijom jer je mogu prikriti intervencije kao što su primjena antipiretika ili anticitokinske terapije.

c. Vidjeti tablicu 5 za preporuke o ponovnom početku primjene lijeka ELREXFIO nakon odgoda doziranja.

d. Niskoprotlačna nosna kanila ima brzinu protoka  $\leq 6$  l/min, a visokoprotlačna nosna kanila brzinu protoka  $> 6$  l/min.

#### Neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Bolesnike treba odmah pregledati i liječiti ovisno o težini stanja. Za teške neurološke toksičnosti ili neurološke toksičnosti koje mogu ugroziti život treba provesti potpurnu terapiju koja može obuhvaćati intenzivno liječenje. Bolesnike u kojih se pojavio ICANS 2. ili višeg stupnja s prethodnom dozom lijeka ELREXFIO treba savjetovati da ostanu u blizini zdravstvene ustanove te svakodnevno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma, odnosno tijekom 48 sati nakon sljedeće doze.

**Tablica 3. Preporuke za liječenje ICANS-a**

Stupanj <sup>a</sup>	Prisutni simptomi <sup>b</sup>	Djelovanje
1. stupanj	ICE rezultat 7 - 9 <sup>c</sup>  ili smanjeno stanje svijesti <sup>d</sup> : bolesnik se spontano budi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja ICANS-a.<sup>e</sup></li> <li>Pratiti neurološke simptome i razmotriti savjetovanje s neurologom radi dodatne procjene i liječenja.</li> <li>Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</li> </ul>
2. stupanj	ICE rezultat 3 - 6 <sup>c</sup>  ili smanjeno stanje svijesti <sup>d</sup> : bolesnik se budi na zvuk glasa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja ICANS-a.<sup>e</sup></li> <li>Primijeniti 10 mg deksametazona<sup>f</sup> intravenski svakih 6 sati. Nastaviti s primjenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stupanj, zatim postupno prekidati njegovu primjenu.</li> <li>Pratiti neurološke simptome i razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi dodatne procjene i liječenja.</li> </ul>

Stupanj <sup>a</sup>	Prisutni simptomi <sup>b</sup>	Djelovanje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</li> <li>• Svakodnevno pratiti bolesnike, odnosno tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka ELREXFIO. Savjetovati bolesnike da ostanu u blizini zdravstvene ustanove.</li> </ul>
3. stupanj (prva pojava)	<p>ICE rezultat 0 - 2<sup>c</sup></p> <p>ili smanjeno stanje svijesti<sup>d</sup>: bolesnik se budi samo na taktilni podražaj,</p> <p>ili jedan od sljedećih napadaja<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilo koji klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, ili</li> <li>• nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG-u) koji se povlače uz intervenciju, </li></ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem vidljiv pri oslikavanju mozga<sup>d</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje do povlačenja ICANS-a.<sup>e</sup></li> <li>• Primijeniti 10 mg deksametazona<sup>f</sup> intravenski svakih 6 sati. Nastaviti s primjenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stupanj, zatim postupno prekidati njegovu primjenu.</li> <li>• Pratiti neurološke simptome i razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi dodatne procjene i liječenja.</li> <li>• Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</li> <li>• Provesti potpurnu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.</li> <li>• Svakodnevno pratiti bolesnike, odnosno tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka ELREXFIO. Savjetovati bolesnike da ostanu u blizini zdravstvene ustanove.</li> </ul>
3. stupanj (ponavljajući)	<p>ICE rezultat 0 - 2<sup>c</sup></p> <p>ili smanjeno stanje svijesti<sup>d</sup>: bolesnik se budi samo na taktilni podražaj,</p> <p>ili jedan od sljedećih napadaja<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilo koji klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, ili</li> <li>• nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG-u) koji se povlače uz intervenciju, </li></ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem vidljiv pri oslikavanju mozga<sup>d</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno prekinuti liječenje.</li> <li>• Primijeniti 10 mg deksametazona<sup>f</sup> intravenski svakih 6 sati. Nastaviti s primjenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stupanj, zatim postupno prekidati njegovu primjenu.</li> <li>• Pratiti neurološke simptome i razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi dodatne procjene i liječenja.</li> <li>• Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</li> <li>• Provesti potpurnu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.</li> </ul>
4. stupanj	<p>ICE rezultat 0<sup>c</sup></p> <p>ili smanjeno stanje svijesti<sup>d</sup> koje uključuje bilo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnika koji se ne može razbuditi ili kojem je potreban energičan ili opetovan taktilni podražaj za razbuđivanje ili</li> <li>• stupor ili komu,</li> </ul> <p>ili jedan od sljedećih napadaja<sup>d</sup>:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno prekinuti liječenje.</li> <li>• Primijeniti 10 mg deksametazona<sup>f</sup> intravenski svakih 6 sati. Nastaviti s primjenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stupanj, zatim postupno prekidati njegovu primjenu.</li> <li>• Osim toga, potrebno je razmotriti primjenu 1000 mg metilprednizolona na dan intravenski tijekom 3 dana.</li> <li>• Pratiti neurološke simptome i razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim</li> </ul>

Stupanj <sup>a</sup>	Prisutni simptomi <sup>b</sup>	Djelovanje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• napadaj produljenog trajanja (&gt; 5 minuta) koji može ugroziti život ili</li> <li>• opetovani klinički ili električni napadaji između kojih nema povrata u početno stanje,</li> </ul> <p>ili sljedeći motorički nalazi<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duboka žarišna motorička slabost, poput hemipareze ili parapareze,</li> </ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak/cerebralni edem<sup>d</sup>, sa znakovima/simptomima kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difuzni cerebralni edem vidljiv pri oslikavanju mozga ili</li> <li>• decerebracijski ili dekortikacijski položaj ili</li> <li>• kljenut VI. moždanog živca ili</li> <li>• edem papile ili</li> <li>• Cushingova trijada</li> </ul>	<p>specijalistima radi dodatne procjene i liječenja.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.</li> <li>• Provesti potpurnu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.</li> </ul>

Kratice: encefalopatija povezana s imunskim efektorima (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE).

- Na temelju usuglašenih kriterija za određivanje stupnja težine ICANS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) 2019.
- Liječenje se određuje prema najtežem događaju koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.
- Ako se bolesnik može razbuditi i sposoban je obaviti procjenu ICE-a, potrebno je procijeniti: orijentaciju (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); imenovanje (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati na sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje uputa (npr. „pokažite mi 2 prsta“ ili „zatvorite oči i isplazite jezik“ = 1 bod); pisanje (bolesnikova sposobnost zapisivanja standardne rečenice = 1 bod); i pažnju (bolesnik može brojiti unatrag od 100 po deset brojeva = 1 bod). Ako se bolesnik ne može razbuditi i nije sposoban obaviti procjenu ICE-a (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova.
- Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.
- Vidjeti tablicu 5 za preporuke o ponovnom početku primjene lijeka ELREXFIO nakon odgoda doziranja.
- Sva upućivanja na primjenu deksametazona odnose se na deksametazon ili ekvivalentne lijekove.

**Tablica 4. Preporučeno djelovanje u slučaju drugih nuspojava**

Nuspojave	Težina	Djelovanje
Hematološke nuspojave (vidjeti dio 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok apsolutni broj neutrofila ne bude iznosio <math>0,5 \times 10^9/l</math> ili više.<sup>b</sup></li> </ul>
	Febrilna neutropenija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok apsolutni broj neutrofila ne bude iznosio <math>1 \times 10^9/l</math> ili više i dok se vrućica ne povuče.<sup>b</sup></li> </ul>
	Razina hemoglobina manja od 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok razina hemoglobina ne bude 8 g/dl ili veća.<sup>b</sup></li> </ul>
	Broj trombocita manji od 25 000/ $\mu l$ Broj trombocita između 25 000/ $\mu l$ i 50 000/ $\mu l$ uz krvarenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok broj trombocita ne bude 25 000/<math>\mu l</math> ili veći, bez znakova krvarenja.<sup>b</sup></li> </ul>

Nuspojave	Težina	Djelovanje
Druge* nehematološke nuspojave <sup>a</sup> (vidjeti dio 4.8)	3. ili 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje do oporavka na 1. ili niži stupanj odnosno povrata na početnu vrijednost.<sup>b</sup></li> <li>Trajno prekinuti s primjenom ako ne dođe do oporavka.</li> </ul>

a. Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National cancer institute common terminology criteria for adverse events*, NCI-CTCAE), verzija 5.0.

b. Vidjeti tablicu 5 za preporuke o ponovnom početku primjene lijeka ELREXFIO nakon odgoda doziranja (vidjeti dio 4.2).

\* Osim CRS-a i ICANS-a.

#### Ponovni početak primjene lijeka ELREXFIO nakon odgode doze

Ako se odgodi primjena doze, potrebno je ponovno početi s liječenjem na temelju preporuka navedenih u tablici 5 te nastaviti s liječenjem prema rasporedu doziranja (vidjeti tablicu 1). Lijekove namijenjene premedikaciji potrebno je primijeniti kako je navedeno u tablici 5.

**Tablica 5. Preporuke za ponovni početak liječenja s lijekom ELREXFIO nakon odgode doze**

Zadnja primijenjena doza	Trajanje odgode od zadnje primijenjene doze	Djelovanje
1. doza koja se postupno povećava (12 mg)	2 tjedna ili kraće ( $\leq 14$ dana)	Ponovno započeti s primjenom 2. doze koja se postupno povećava (32 mg). <sup>a</sup> Ako se doza dobro podnosi, treba je povećati na 76 mg 4 dana kasnije.
	Dulje od 2 tjedna ( $> 14$ dana)	Ponovno započeti s primjenom prema rasporedu doziranja uz postupno povećavanje doze uz primjenu 1. doze koja se postupno povećava (12 mg). <sup>a</sup>
2. doza koja se postupno povećava (32 mg)	2 tjedna ili kraće ( $\leq 14$ dana)	Ponovno započeti s primjenom doze od 76 mg. <sup>a</sup>
	Dulje od 2 tjedna do kraće od 4 tjedna ili u trajanju od 4 tjedna (15 dana i $\leq 28$ dana)	Ponovno započeti s primjenom 2. dozom koja se postupno povećava (32 mg). <sup>a</sup> Ako se doza podnosi, treba je povećati na 76 mg 1 tjedan kasnije.
	Dulje od 4 tjedna ( $> 28$ dana)	Ponovno započeti s primjenom prema rasporedu doziranja uz postupno povećavanje doze primjenom 1. doze koja se postupno povećava (12 mg). <sup>a</sup>
Bilo koja puna doza liječenja (76 mg)	6 tjedana ili kraće ( $\leq 42$ dana)	Ponovno započeti s primjenom doze od 76 mg.
	Dulje od 6 tjedana do kraće od 12 tjedana ili u trajanju od 12 tjedana (43 dana do $\leq 84$ dana)	Ponovno započeti s primjenom 2. doze koja se postupno povećava (32 mg). <sup>a</sup> Ako se doza podnosi, treba je povećati na 76 mg 1 tjedan kasnije.
	Dulje od 12 tjedana ( $> 84$ dana)	Ponovno započeti s primjenom prema rasporedu doziranja uz postupno povećavanje doze uz primjenu 1. doze koja se postupno povećava (12 mg). <sup>a</sup>

- a. Primijenite lijekove namijenjene premedikaciji prije primjene doze lijeka ELREXFIO.

#### *Trajanje liječenja*

Liječenje je potrebno nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

#### *Propuštene doze*

Ako se propusti doza, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće, a raspored doziranja prilagoditi prema potrebi kako bi se održao potreban interval doziranja (vidjeti tablicu 1).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu potrebne prilagodbe doze kod blagog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1 do 1,5 × gornja granica normale (GGN) i bilo koja vrijednost AST, ili ukupni bilirubin ≤ GGN i AST > GGN, vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka ELREXFIO u pedijatrijskoj populaciji za liječenje multiplog mijeloma.

#### Način primjene

Lijek ELREXFIO je namijenjen za primjenu isključivo putem supkutane injekcije i mora ga primijeniti zdravstveni radnik.

Potrebnu dozu treba ubrizgati u potkožno tkivo abdomena (preferirano mjesto primjene injekcije). Osim toga, može se ubrizgati u potkožno tkivo bedra.

Lijek ELREXFIO se ne smije ubrizgati na mjestima gdje je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva, otvrdnula ili na mjestima s ožiljcima.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS, uključujući reakcije koje mogu ugroziti život ili smrtonosne reakcije, može se pojaviti u bolesnika koji primaju lijek ELREXFIO. Klinički znakovi i simptomi CRS-a mogu obuhvaćati, uz

ostalo, vrućicu, hipoksiju, zimicu, hipotenziju, tahikardiju, glavobolju i povišene razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8).

Liječenje je potrebno započeti prema rasporedu doziranja uz postupno povećavanje doze kako bi se smanjio rizik od pojave CRS-a, te je, u skladu s tim, potrebno pratiti bolesnike tijekom primjene lijeka ELREXFIO. Lijekove namijenjene premedikaciji potrebno je primijeniti prije prve tri doze kako bi se smanjio rizik od pojave CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi CRS-a.

Kod pojave prvog znaka CRS-a, treba privremeno prekinuti primjenu lijeka ELREXFIO, a bolesnike odmah pregledati radi potrebe za hospitalizacijom. CRS je potrebno liječiti prema preporukama navedenim u dijelu 4.2, a daljnje liječenje treba uzeti u obzir u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove. Potpornu terapiju za CRS (uključujući, uz ostalo, antipiretike, intravensku nadoknadu tekućina, vazopresore, IL-6 ili inhibitore receptora IL-6, nadomjesnu terapiju kisikom, itd.) treba primijeniti prema potrebi. Potrebno je uzeti u obzir provođenje laboratorijskih pretraga radi praćenja moguće pojave diseminirane intravaskularne koagulacije, hematoloških parametara, kao i plućne, srčane, bubrežne i jetrene funkcije.

#### Neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

Nakon liječenja lijekom ELREXFIO mogu se pojaviti ozbiljne neurološke toksičnosti ili neurološke toksičnosti koje mogu ugroziti život, uključujući ICANS (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma (npr. smanjena razina svijesti, napadaji i/ili motorička slabost) neuroloških toksičnosti tijekom liječenja.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi neurološke toksičnosti.

Kod pojave prvog znaka neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba privremeno prekinuti primjenu lijeka ELREXFIO i uzeti u obzir neurološki pregled. Preporuke za liječenje neurološke toksičnosti (npr. ICANS) sažeto su navedene u tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

Zbog mogućnosti pojave ICANS-a bolesnike je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima odnosno da ne rade s teškim ili potencijalno opasnim strojevima tijekom primjene rasporeda doziranja uz postupno povećanje doze i tijekom 48 sati nakon završetka primjene svake od 2 doze koje se postupno povećavaju te u slučaju nove pojave bilo kojih neuroloških simptoma (vidjeti dijelove 4.2 i 4.7).

#### Infekcije

U bolesnika koji su primali lijek ELREXFIO prijavljene su teške, po život opasne ili smrtonosne infekcije (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom ELREXFIO pojavile su se nove ili reaktivirale stare virusne infekcije. Tijekom liječenja lijekom ELREXFIO ujedno se pojavila i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma infekcije prije i tijekom liječenja lijekom ELREXFIO te ih odgovarajuće liječiti. Ovisno o težini infekcije, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka ELREXFIO, kako je navedeno u tablici 4 za druge nehematološke nuspojave (vidjeti dio 4.2).

Profilaktički antimikrobni (npr. sprječavanje upale pluća uzrokovane gljivicom *Pneumocystis jirovecii*) i antivirusni lijekovi (npr. sprječavanje reaktivacije herpes zoster) trebaju se primjenjivati u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

## Neutropenija

U bolesnika koji su primali lijek ELREXFIO prijavljene su neutropenija i febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je pratiti kompletnu krvnu sliku na početku ispitivanja i periodično tijekom liječenja. Liječenje lijekom ELREXFIO potrebno je privremeno prekinuti, kako je navedeno u tablici 4 (vidjeti dio 4.2). Bolesnike s neutropenijom treba pratiti radi moguće pojave znakova infekcije. Potpurnu terapiju potrebno je provesti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

## Hipogamaglobulinemija

U bolesnika koji su primali lijek ELREXFIO prijavljena je hipogamaglobulinemija (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja je potrebno pratiti razine imunoglobulina. Ako razine IgG-a padnu ispod 400 mg/dl potrebno je uzeti u obzir liječenje supkutanim ili intravenskim imunoglobulinom (IVIG) te se bolesnici trebaju liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove, uključujući mjere opreza u vezi s infekcijom i profilaksu antimikrobnim lijekovima.

## Istodobna primjena živih virusnih cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom ELREXFIO nije ispitivana. Ne preporučuje se cijepljenje živim virusnim cjepivima unutar 4 tjedna prije primjene prve doze, tijekom liječenja i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom ELREXFIO.

Početno otpuštanje citokina povezano s početkom primjene lijeka ELREXFIO može potisnuti aktivnost enzima citokroma P450 (CYP). Očekuje se da će do najvećeg rizika od interakcije doći tijekom i do 14 dana nakon primjene doziranja s dozom koja se postupno povećava kao i tijekom i do 14 dana nakon CRS-a. Tijekom navedenog vremenskog razdoblja, potrebno je pratiti toksičnost ili koncentracije lijeka u bolesnika koji istodobno primaju osjetljive supstrate CYP-a s uskim terapijskim indeksom (npr. ciklosporin, fenitoin, sirolimus i varfarin). Dozu istodobno primijenjenog lijeka potrebno je prilagoditi prema potrebi.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Potrebno je utvrditi status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja lijekom ELREXFIO.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ELREXFIO i tijekom 6 mjeseci nakon primjene zadnje doze.

### Trudnoća

Nema podataka u ljudi ili životinja potrebnih za procjenu rizika od primjene elranatamaba tijekom trudnoće. Poznato je da ljudski imunoglobulin (IgG) prolazi kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Na temelju mehanizma djelovanja, elranatamab može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica te se stoga ne preporučuje primjena lijeka ELREXFIO tijekom trudnoće.

Lijek ELREXFIO se povezuje s pojavom hipogamaglobulinemije. Stoga treba uzeti u obzir procjenu razina imunoglobulina u novorođenčadi majki liječenih lijekom ELREXFIO.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se elranatamab u majčino mlijeko u ljudi ili u mlijeko životinja, utječe li na dojenčad ili na proizvodnju mlijeka. Poznato je da se ljudski IgG-i izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče te se stoga dojenje ne preporučuje tijekom liječenja lijekom ELREXFIO i tijekom 6 mjeseci nakon primjene zadnje doze.

### Plodnost

Nema podataka o učinku elranatamaba na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu procijenjeni učinci elranatamaba na plodnost mužjaka i ženki.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek ELREXFIO značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućnosti pojave ICANS-a, bolesnici koji primaju lijek ELREXFIO izloženi su riziku od smanjenog stanja svijesti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da se suzdrže od upravljanja vozilima odnosno rada sa teškim ili potencijalno opasnim strojevima za vrijeme i tijekom 48 sati nakon završetka primjene svake od 2 doze koje se postupno povećavaju te u slučaju nove pojave neurološke toksičnosti sve do povlačenja bilo kojih neuroloških simptoma (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su CRS (57,9 %), anemija (54,1 %), neutropenija (44,8 %), umor (44,3 %), infekcija gornjih dišnih puteva (38,8 %), reakcija na mjestu primjene injekcije (38,3 %), proljev (37,7 %), upala pluća (37,2 %), trombocitopenija (36,1 %), limfopenija (30,1 %), smanjen apetit (26,8 %), pireksija (27,3 %), osip (26,2 %), artralgiya (25,1 %), hipokalijemija (23,0 %), mučnina (21,3 %) i suha koža (21,3 %).

Ozbiljne nuspojave su upala pluća (30,6 %), sepsa (15,3 %), CRS (12,6 %), anemija (5,5 %), infekcija gornjih dišnih puteva (4,9 %), infekcija mokraćnih puteva (3,3 %), febrilna neutropenija (2,7 %), dispneja (2,2 %) i pireksija (2,2 %).

### Tablični popis nuspojava

U tablici 6 sažeto su prikazane nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali lijek ELREXFIO prema preporučenom režimu doziranja (N = 183 uključujući 64 bolesnika koji su prethodno primali konjugat protutijela i lijeka usmjeren protiv BCMA-e ili terapiju T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (potporna Kohorta B). Medijan trajanja liječenja bio je 4,1 (raspon: 0,03 do 20,3) mjeseci. Podaci o sigurnosti primjene lijeka ELREXFIO također su procijenjeni u populaciji sa svim liječenim bolesnicima (N = 265) bez identificiranih dodatnih nuspojava.

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti, gdje je to relevantno, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 6. Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom ELREXFIO u preporučenoj dozi u ispitivanju MagnetisMM-3**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost (svi stupnjevi)	N = 183	
			Bilo koji stupanj (%)	3. ili 4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije	upala pluća <sup>a</sup>	vrlo često	37,2	24,6
	sepsa <sup>b</sup>	vrlo često	18,0	12,6
	infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često	38,8	5,5
	infekcija mokraćnih puteva	vrlo često	12,6	4,4
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija	vrlo često	44,8	43,2
	anemija	vrlo često	54,1	42,6
	trombocitopenija	vrlo često	36,1	26,2
	limfopenija	vrlo često	30,1	27,9
	leukopenija	vrlo često	17,5	12,6
	febrilna neutropenija	često	2,7	2,7
Poremećaji imunološkog sustava	sindrom otpuštanja citokina	vrlo često	57,9	0,5
	hipogamaglobulinemija	vrlo često	14,2	2,7
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	vrlo često	26,8	1,1
	hipokalijemija	vrlo često	23,0	8,7
	hipofosfatemija	često	6,6	0,5
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija <sup>c</sup>	vrlo često	15,8	1,1
	glavobolja	vrlo često	19,1	0
	sindrom neurotoksičnosti povezan s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)	često	3,3	1,1
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	dispneja	vrlo često	19,1	4,9
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često	37,7	1,1
	mučnina	vrlo često	21,3	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip <sup>d</sup>	vrlo često	26,2	0
	suha koža	vrlo često	21,3	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	vrlo često	25,1	1,6
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije	vrlo često	38,3	0
	pireksija	vrlo često	27,3	3,3
	umor	vrlo često	44,3	6,0
Pretrage	povišene razine transaminaza	vrlo često	16,9	5,5

a. Upala pluća uključuje upalu pluća, upalu pluća uzrokovanu bolešću COVID-19, bronhopulmonalnu aspergilozu, bakterijsku infekciju donjih dišnih puteva, virusu infekciju donjih dišnih puteva, upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, adenovirusnu upalu pluća, bakterijsku upalu pluća, citomegalovirusnu upalu pluća, gljivičnu upalu pluća, upalu pluća uzrokovanu gripom, pseudomonasnu upalu pluća, virusnu upalu pluća, atipičnu upalu pluća, upalu pluća uzrokovanu koronavirusom, upalu pluća uzrokovanu hemofilusom, pneumokoknu upalu pluća i upalu pluća uzrokovanu respiratornim sincicijskim virusom.

b. Sepsa uključuje sepsu, bakterijemiju, bakterijemiju povezanu s uređajem, sepsu povezanu s uređajem, bakterijemiju uzrokovanu bakterijom *Escherichia*, sepsu uzrokovanu bakterijom *Escherichia*, sepsu uzrokovanu bakterijom *Klebsiella*, pseudomonasnu sepsu, septički šok, stafilokoknu bakterijemiju, stafilokoknu sepsu, streptokoknu sepsu, urosepsu i bakterijemiju uzrokovanu bakterijom *Campylobacter*.

- c. Periferna neuropatija uključuje perifernu senzornu neuropatiju, paresteziju, perifernu senzornomotoričku neuropatiju, dizesteziju, perifernu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju, Guillain-Barréov sindrom, hipoesteziiju, neuralgiju i polineuropatiju.
- d. Osip uključuje ekfolijativni dermatitis, generalizirani ekfolijativni dermatitis, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije, osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s primjenom lijeka i epidermolizu.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Sindrom otpuštanja citokina (CRS)*

CRS se pojavio u 57,9 % bolesnika koji su primili lijek ELREXFIO prema preporučenom rasporedu doziranja, uz CRS 1. stupnja u 43,7 %, 2. stupnja u 13,7 % i 3. stupnja u 0,5 % bolesnika. U većine bolesnika CRS se pojavio nakon prve doze koja se postupno povećava (43,2 %) ili druge doze koja se postupno povećava (19,1 %), pri čemu je 7,1 % bolesnika imalo CRS nakon prve pune doze liječenja, a 1,6 % bolesnika nakon naknadne doze. Rekurentni (ponavljajući) CRS pojavio se u 13,1 % bolesnika. Medijan vremena do pojave CRS-a bio je 2 (raspon: 1 do 9) dana nakon posljednje primijenjene doze uz medijan trajanja od 2 (raspon: 1 do 19 dana) dana.

Među bolesnicima u kojih se razvio CRS, povezani simptomi uključivali su vrućicu (99,0 %), hipotenziju (21,0 %) i hipoksiju (11,4 %), dok je 33 % primalo tocilizumab (ili siltuksimab), a 15,1 % kortikosteroide za liječenje CRS-a.

#### *Sindrom neurotoksičnosti povezan s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)*

ICANS se pojavio u 3,3 % bolesnika nakon liječenja lijekom ELREXFIO prema preporučenom rasporedu doziranja, pri čemu se ICANS 1. stupnja pojavio u 0,5 %, 2. stupnja u 1,6 %, a 3. stupnja u 1,1 % bolesnika. Većina bolesnika imala je ICANS nakon prve doze koja se postupno povećava (2,7 %), 1 (0,5 %) bolesnik je imao ICANS nakon druge doze koja se postupno povećava, a 1 (0,5 %) bolesnik je imao ICANS nakon naknadne doze. Rekurentni (ponavljajući) ICANS pojavio se u 1,1 % bolesnika. Medijan vremena do pojave bio je 3 (raspon: 1 do 4) dana nakon posljednje primijenjene doze uz medijan trajanja od 2 (raspon: 1 do 18 dana) dana.

Pojava ICANS-a može biti istodobna s pojavom CRS-a, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a. Najčešći simptomi ICANS-a obuhvaćali su smanjeno stanje svijesti i rezultate encefalopatije povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICE) 1. ili 2. stupnja (vidjeti tablicu 3). Za liječenje ICANS-a, 66,7 % bolesnika koji su razvili ICANS primalo je kortikosteroide, 33,3 % je primalo tocilizumab (ili siltuksimab), 33,3 % je primalo levetiracetam, dok je 16,7 % primalo anakinru.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi i znakovi

U kliničkim ispitivanjima nije bilo iskustva s predoziranjem. Nije utvrđena najveća podnošljiva doza elranatamaba. U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze do 76 mg jedanput tjedno.

### Liječenje

U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati radi moguće pojave bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava i odmah uvesti odgovarajuće suportivno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: nije još dodijeljena

#### Mehanizam djelovanja

Elranatamab je bispecifično protutijelo koje aktivira T-stanice te se veže na epsilon lanac CD3 kompleksa na T-stanicama i na antigen za sazrijevanje B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA) koji se nalazi na plazma-stanicama, plazmablastima i stanicama multiplog mijeloma. Vežanje elranatamaba na BCMA na tumorskim stanicama i na CD3 na T-stanicama ne ovisi o specifičnosti nativnog receptora T-stanica (engl. *T cell receptor*, TCR) i ne oslanja se na molekule 1. razreda glavnog sustava histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility*, MHC). Elranatamab aktivira T-stanice i dovodi do otpuštanja proupalnih citokina što rezultira lizom stanica multiplog mijeloma.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Imunogenost*

Tijekom liječenja elranatamabom u preporučenoj dozi, protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) otkrivena su u 8,3 % ispitanika. Nije bilo dokaza o utjecaju protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost primjene. Međutim, podaci su još uvijek ograničeni.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Relapsni ili refraktorni multipli mijelom*

Djelotvornost lijeka ELREXFIO u monoterapiji procijenjena je u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u otvorenom, nerandomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze 2 (MagnetisMM-3). Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike koji nisu odgovorili na liječenje najmanje jednim inhibitorom proteasoma, jednim imunomodulatornim lijekom i jednim monoklonskim protutijelom usmjerenim protiv CD38. Ispitivanje MagnetisMM-3 obuhvatilo je 123 bolesnika koji nisu prije primali terapiju usmjerenu protiv BCMA (ključna Kohorta A). Bolesnici su pri uključivanju u ispitivanje imali mjerljivu bolest prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International myeloma working group*, IMWG). Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike s ECOG rezultatom  $\leq 2$  prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), zadovoljavajućim početnim stanjem koštane srži (apsolutni broj neutrofila  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , broj trombocita  $\geq 25 \times 10^9/l$ , razina hemoglobina  $\geq 8$  g/dl), funkcijom bubrega (CrCl  $\geq 30$  ml/min) i jetre [vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin transaminaze (ALT)  $\leq 2,5 \times$  gornja granica normale (GGN), ukupni bilirubin  $\leq 2 \times$  GGN] i istisnom frakcijom lijeve klijetke  $\geq 40$  %. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s asimptomatskim multiplim mijelomom, aktivnom plazmocitnom leukemijom, amiloidozom, s POEMS sindromom (polineuropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonsku gamapatija, kožne promjene), transplantacijom matičnih stanica, obavljenom unutar 12 tjedana prije uključivanja u ispitivanje, aktivnim infekcijama i klinički značajnim neuropatijama i kardiovaskularnom bolešću.

Bolesnici su primili lijek ELREXFIO supkutanim putem u dozama koje su se postupno povećavale i iznosile 12 mg 1. dan i 32 mg 4. dan liječenja, nakon kojih je slijedila prva puna doza liječenja lijeka ELREXFIO (76 mg) 8. dana liječenja. Nakon toga su bolesnici primali 76 mg jedanput tjedno. Nakon 24 tjedna u bolesnika koji su postigli djelomičan ili bolji odgovor prema IMWG-ovoj kategoriji odgovora, uz odgovore koji su se održali barem 2 mjeseca, interval doziranja je bio promijenjen sa svakog tjedna na svaka 2 tjedna (vidjeti dio 4.2).

Među 123 bolesnika liječena u ključnoj Kohorti A, medijan dobi je bio 68 (raspon: 36 do 89) godina, s 19,5 % bolesnika u dobi  $\geq 75$  godina. 44,7 % bolesnika su bile žene; 58,5 % su bili bijelci, 13,0 % su bili Azijci, 8,9 % su bili Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci, dok je 7,3 % njih pripadalo crnoj

rasi. Pri uključivanju u ispitivanje stadija bolesti (R-ISS) su bili sljedeći: bolesnika s bolešću stadija I je bilo 22,8 %, s bolešću stadija II 55,3 %, a s bolešću stadija III 15,4 %. Medijan vremena od početne dijagnoze multiplog mijeloma do uključivanja u ispitivanje bio je 72,9 (raspon: 16 do 228) mjeseci. Bolesnici su primili medijan od 5 prethodnih linija terapije (raspon: 2 do 22), s 96,0 % njih koji su primili  $\geq 3$  prethodne linije terapije. Na liječenje s tri skupine lijekova nije odgovorilo 96,7 % bolesnika, dok 95,9 % njih nije odgovorilo na njihovu zadnju liniju terapije. 68,3 % bolesnika je bilo podvrgnuto prethodnoj autolognoj transplantaciji matičnih stanica, dok je 5,7 % njih bilo podvrgnuto prethodnoj alogenoj transplantaciji matičnih stanica. Visokorizična citogenetika [t(4;14), t(14;16) ili del(17p)] bila je prisutna u 25,2 % bolesnika. 31,7 % bolesnika imalo je ekstramedularnu bolest [prisutnost bilo kojeg plazmocitoma (ekstramedularnog i/ili paramedularnog) s komponentom mekog tkiva] na početku ispitivanja, prema slijepoj neovisnoj središnjoj procjeni (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

Rezultati djelotvornosti bili su određeni na temelju stope odgovora i trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR), procijenjenima pomoću BICR-a na temelju kriterija IMWG-a. Rezultati djelotvornosti zabilježeni u ključnoj Kohorti A prikazani su u tablici 7. Medijan (raspon) praćenja od početne doze za bolesnike s odgovorom bio je 15,2 (2,4; 24,2) mjeseca.

**Tablica 7. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MagnetisMM-3 u ključnoj Kohorti A**

	<b>Bolesnici koji nisu prije primili terapiju usmjerenu protiv BCMA (ključna Kohorta A)</b>
	<b>Svi liječeni bolesnici (N = 123)</b>
<b>Stopa objektivnog odgovora (engl. <i>objective response rate</i>, ORR) (ORR: sCR + CR + VGPR + PR)</b> n (%) (95 % CI)	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Strog potpuni odgovor (engl. <i>stringent complete response</i> , sCR)	19 (15,4 %)
Potpuni odgovor (engl. <i>complete response</i> , CR)	25 (20,3 %)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (engl. <i>very good partial response</i> , VGPR)	25 (20,3 %)
Djelomičan odgovor (engl. <i>partial response</i> , PR)	6 (4,9 %)
<b>Stopa potpunog odgovora (sCR + striltan CR), n (%)</b> (95 % CI)	44 (35,8 %) (27,3; 44,9)
<b>Vrijeme do prvog odgovora (mjeseci)</b>	
Broj bolesnika s odgovorom na terapiju	75
Medijan	1,22
Raspon	(0,9; 7,4)
<b>Trajanje odgovora (DOR) (mjeseci)</b>	
Broj bolesnika s odgovorom na terapiju	75
Medijan (95 % CI)	NP (NP; NP)
Stopa u 6. mjesecu (95 % CI)	89,1 (79,5; 94,4)
Stopa u 9. mjesecu (95 % CI)	80,7 (69,5; 88,1)
Stopa u 12. mjesecu (95 % CI)	74,3 (62,3; 83,0)
Stopa u 15. mjesecu (95 % CI)	70,8 (58,2; 80,2)
<b>Stopa negativnog statusa MRD-a<sup>a</sup> u bolesnika koji su postigli CR ili sCR i u kojih se mogao procijeniti MRD (MRD se mogao procijeniti u 29 od 44 bolesnika koji su postigli CR/sCR)</b> n (%) 95 %-tni CI (%)	26 (89,7 %) (72,7; 97,8)

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); NP = nije procjenjivo; MRD = minimalna ostatna bolest (engl. *minimal residual disease*).

a. Prema graničnoj vrijednosti za testiranje od  $10^{-5}$  primjenom testa sekvenciranja nove generacije clonoSEQ (*Adaptive Biotechnologies*).

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ELREXFIO u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetički parametri su predstavljeni kao geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]%) za nevezani elranatamab, osim ako nije drugačije navedeno. Vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$  elranatamaba nakon prve supkutano primijenjene doze povećale su se proporcionalno dozi u procijenjenom rasponu doza primijenjenih supkutanom putem (~ 6 do 76 mg). Medijan omjera akumulacije nakon 24 tjedna tjednog doziranja u odnosu na prvu supkutano primijenjenu dozu elranatamaba od 76 mg bio je 6,6 odnosno 11,2 puta veći za vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$ . Predviđene vrijednosti  $C_{avg}$ ,  $C_{max}$  i  $C_{trough}$  elranatamaba prikazane su u tablici 8.

**Tablica 8. Predviđeni farmakokinetički parametri elranatamaba nakon primjene preporučene doze**

Vremenska točka	Parametri		
	$C_{avg}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{trough}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
Kraj tjedne doze (24. tjedan)	32,7 (49 %)	33,6 (48 %)	31,2 (50 %)
U stanju dinamičke ravnoteže (doziranje svaka dva tjedna) <sup>a,b</sup>	18,4 (57 %)	20,1 (55 %)	15,9 (64 %)

a. U bolesnika koji su postigli odgovor.

b. U 48. tjednu se gotovo izjednači s izloženošću dozi elranatamabu primijenjenoj svaka dva tjedna u stanju dinamičke ravnoteže.

## Apsorpcija

Predviđena srednja vrijednost bioraspodivnosti elranatamaba iznosila je 56,2 % kada se primjenjivao supkutano. Medijan vrijednosti  $T_{max}$  nakon supkutane primjene elranatamaba pri svim razinama doze kretao se u rasponu od 3 do 7 dana.

## Distribucija

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, predviđena srednja vrijednost volumena distribucije nevezanog elranatamaba iznosila je 4,78 l (69 % CV) u središnjem odjeljku, a 2,83 l u perifernom odjeljku.

## Eliminacija

Predviđena geometrijska srednja vrijednost poluvijeka elranatamaba je 22 (64 % CV) dana u 24. tjednu nakon doza od 76 mg tjedno. Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, predviđena srednja vrijednost klirensa elranatamaba bila je 0,324 l/dan (69 % CV).

## Posebne populacije

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici elranatamaba na temelju dobi (36 do 89 godina), spola (167 muškaraca, 154 žene), rase (193 bijelaca, 49 Azijaca, 29 pripadnika crne

rase) i tjelesne težine (37 do 160 kg).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena ispitivanja elranatamaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje funkcije bubrega ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nije značajno utjecalo na farmakokinetiku elranatamaba. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrijednost eGFR manja od  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja elranatamaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin  $> 1$  do  $1,5 \times \text{GGN}$  i bilo koja vrijednost AST ili ukupni bilirubin  $\leq \text{GGN}$  i  $\text{AST} > \text{GGN}$ ) nije značajno utjecalo na farmakokinetiku elranatamaba. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin  $> 1,5$  do  $3,0 \times \text{GGN}$  i bilo koja vrijednost AST) ili teškim (ukupni bilirubin  $> 3,0 \times \text{GGN}$  i bilo koja vrijednost AST) oštećenjem funkcije jetre.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama radi procjene kancerogenog ili genotoksičnog potencijala elranatamaba.

#### Reproduktivna toksičnost i plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama radi procjene učinaka elranatamaba na plodnost ili reprodukciju i razvoj fetusa.

U 13-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza provedenom u spolno zrelih *cynomolgus* (makaki) majmunima, nije bilo vidljivih učinaka na reproduktivne organe mužjaka ni ženki nakon supkutano primijenjenih doza do  $6 \text{ mg/kg/tjedan}$  (doza približno 6,5 puta veća od najveće preporučene doze u ljudi, na temelju AUC izloženosti).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

dinatrijev edetat  
L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
polisorbat 80  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

2 godine.

## Pripremljena štrcaljka

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na temperaturi od 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim kada metoda otvaranja isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju

1,1 ml otopine u bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapičicom, koja sadrži 44 mg elranatamaba.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

#### ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju

1,9 ml otopine u bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapičicom, koja sadrži 76 mg elranatamaba.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju dostupan je kao otopina spremna za uporabu koja se ne treba razrjeđivati prije primjene. Ne tresti.

Lijek ELREXFIO je bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetlo smeđa otopina. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.

Pri pripremi i primjeni lijeka ELREXFIO treba koristiti aseptičnu tehniku.

#### Upute za pripremu

Bočice lijeka ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Lijek ELREXFIO treba pripremiti prema uputama navedenim u nastavku (vidjeti tablicu 9), ovisno o potrebnoj dozi. Preporučuje se korištenje bočice s pojedinačnom dozom od 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) za svaku pojedinu dozu koja se postupno povećava.

**Tablica 9. Upute za pripremu lijeka ELREXFIO**

<b>Potrebna doza</b>	<b>Volumen doze</b>
12 mg (1. doza koja se postupno povećava)	0,3 ml
32 mg (2. doza koja se postupno povećava)	0,8 ml
76 mg (puna doza liječenja)	1,9 ml

Nakon probijanja čepa bočice (prvog otvaranja), bočica i štrcaljka za doziranje trebaju se odmah primijeniti. Ako se pripremljena štrcaljka za doziranje ne primijeni odmah, čuvati štrcaljku na temperaturi od 2 °C do 30 °C najviše 24 sata.

## Zbrinjavanje

Nakon jednokratne uporabe, bočicu i bilo kakav preostali sadržaj treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV  
10 Hoge Wei  
1930 Zaventem  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da je u svim državama članicama, u kojima je lijek ELREXFIO stavljen u promet, svim bolesnicima/njegovateljima od kojih se očekuje primjena elranatamaba

dostupna Kartica s upozorenjima za bolesnika koja služi za informiranje bolesnika i pojašnjavanje rizika od CRS-a i neuroloških toksičnosti, uključujući ICANS. Kartica s upozorenjima za bolesnika ujedno sadrži poruku upozorenja za zdravstvenog radnika koji liječi bolesnika da bolesnik prima elranatamab.

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a
- podsjetnik da bolesnici moraju ostati u blizini zdravstvene ustanove i da ih treba nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma svakodnevno, odnosno tijekom 48 sati nakon primjene prve 2 doze koje se postupno povećavaju
- opis situacije u kojoj je potrebna hitna intervencija zdravstvenog radnika ili u kojoj je potrebno potražiti hitnu pomoć u slučaju da se pojave znakovi i simptomi CRS-a i ICANS-a
- kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek

#### **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Radi potvrde djelotvornosti i sigurnosti elranatamaba indiciranog kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo usmjereno protiv CD38 te u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom posljednje terapije, nositelj odobrenja će dostaviti rezultate ispitivanja C1071005 faze 3, randomiziranog ispitivanja monoterapije elranatamabom i kombinacije elranatamab + daratumumab naspram kombinacije daratumumab + pomalidomid + deksametazon u sudionika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije, uključujući lenalidomid i inhibitor proteasoma.	Lipanj 2027.
Kako bi se dodatno opisalo trajanje odgovora na liječenje i dugoročna sigurnost primjene u ispitanika s multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo usmjereno protiv CD38, nositelj odobrenja će dostaviti završno izvješće ispitivanja C1071003 faze 2, otvorenog, multicentričnog, nerandomiziranog ispitivanja monoterapije elranatamabom u sudionika s multiplim mijelomom koji nisu odgovorili na najmanje jedan inhibitor proteasoma, jedan imunomodulatorni lijek i jedno protutijelo usmjereno protiv CD38.	Ožujak 2025.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA (44 mg/1,1 ml)**

**1. NAZIV LIJEKA**

ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju  
elranatamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 1,1 ml sadrži 44 mg elranatamaba (40 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica (44 mg/1,1 ml)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1770/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA NA BOČICI (44 mg/1,1 ml)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

ELREXFIO 40 mg/ml injekcija  
elranatamab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

44 mg/1,1 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA (76 mg/1,9 ml)**

**1. NAZIV LIJEKA**

ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju  
elranatamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 1,9 ml sadrži 76 mg elranatamaba (40 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica (76 mg/1,9 ml)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1770/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA NA BOČICI (76 mg/1,9 ml)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

ELREXFIO 40 mg/ml injekcija  
elranatamab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

76 mg/1,9 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju elranatamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je ELREXFIO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ELREXFIO
3. Kako se daje ELREXFIO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ELREXFIO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je ELREXFIO i za što se koristi

ELREXFIO je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar elranatamab. Koristi se za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelom, vrstom raka koštane srži.

Koristi se samostalno za liječenje bolesnika kojima se rak vratio (relapsirao) i prestao odgovarati na prethodna liječenja (refraktoran), koji su prethodno primili barem tri liječenja druge vrste i čiji se rak pogoršao od primanja zadnjeg liječenja.

#### Kako ELREXFIO djeluje

ELREXFIO je protutijelo, vrsta proteina koji je oblikovan tako da prepoznaje određena ciljna mjesta u Vašem tijelu i veže se za njih. ELREXFIO se ciljano veže na antigen za sazrijevanje B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA), koji se nalazi na stanicama multiplog mijeloma, i na diferencijacijsku skupinu 3 (engl. *cluster of differentiation 3*, CD3), koja se nalazi na T-limfocitima, posebnoj vrsti bijelih krvnih stanica Vašeg imunskog sustava. Ovaj lijek djeluje tako da se veže na ta ciljna mjesta te time spaja stanice raka i T-stanice. To pomaže Vašem imunskom sustavu uništiti stanice multiplog mijeloma.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati ELREXFIO

##### Ne smijete primiti ELREXFIO

Ako ste alergični na elranatamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni jeste li alergični, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek ELREXFIO.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru o svim Vašim zdravstvenim stanjima i ako ste nedavno imali bilo kakvu infekciju prije nego primite lijek ELREXFIO.

## **Pazite na pojavu ozbiljnih nuspojava.**

### **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećega:**

- znakovi stanja koje se naziva „sindrom otpuštanja citokina“ (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). CRS je ozbiljna imunosna reakcija sa simptomima kao što su vrućica, otežano disanje, zimica, glavobolja, nizak krvni tlak, brzi otkucaji srca, vrtoglavica i povećane razine jetrenih enzima u krvi.
- učinci na Vaš živčani sustav. Simptomi obuhvaćaju smetenost, smanjenu pozornost i sposobnost reagiranja te otežan govor ili pisanje. Neki od njih mogu biti znakovi ozbiljne imunosne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezan s imunskim efektorskim stanicama“ (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).
- znakovi i simptomi infekcije kao što su vrućica, zimica, umor ili otežano disanje.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova.

## **ELREXFIO i cjepiva**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek ELREXFIO ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti.

Ne smijete primiti živa cjepiva unutar četiri tjedna prije Vaše prve doze lijeka ELREXFIO, tijekom liječenja lijekom ELREXFIO i najmanje četiri tjedna nakon prekida liječenja lijekom ELREXFIO.

## **Pretrage i pregledi**

**Prije nego primite lijek ELREXFIO**, liječnik će provjeriti Vašu krvnu sliku kako bi provjerio postoje li znakovi infekcije. Ako imate bilo kakvu infekciju, primit ćete terapiju za nju prije početka primjene lijeka ELREXFIO. Liječnik će također provjeriti jeste li trudni ili dojite.

**Tijekom liječenja lijekom ELREXFIO** liječnik će Vas pratiti radi mogućih nuspojava. Liječnik će Vas pratiti zbog znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a 48 sati nakon svake od prve dvije doze lijeka ELREXFIO. Liječnik će također redovno provjeravati Vašu krvnu sliku jer se broj krvnih stanica i drugih sastavnica krvi može smanjiti.

## **Djeca i adolescenti**

Lijek ELREXFIO nije namijenjen djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina. To je zbog toga jer nije poznato kako će lijek na njih utjecati.

## **Drugi lijekovi i ELREXFIO**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (npr. ciklosporin, fenitoin, sirolimus i varfarin). To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta i biljne lijekove.

## **Trudnoća i dojenje**

Nije poznato utječe li lijek ELREXFIO na nerođeno dijete ni izlučuje li se u majčino mlijeko.

### Informacije vezane za trudnoću za žene

Ne preporučuje se primjena lijeka ELREXFIO tijekom trudnoće.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije primanja lijeka ELREXFIO ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Ako možete zatrudnjeti, liječnik Vam treba napraviti test na trudnoću prije nego započnete s liječenjem.

Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

## Kontracepcija

Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom ELREXFIO.

## Dojenje

Ne biste trebali dojiti tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom ELREXFIO.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neke osobe se mogu osjećati umorno, imati omaglicu ili biti smetene tijekom primanja lijeka ELREXFIO. Nemojte voziti, koristiti alate ni upravljati strojevima dok ne prođe najmanje 48 sati nakon svake od Vaše 2 doze koje se postupno povećavaju i dok se Vaši simptomi ne poboljšaju (povuku), ili prema uputi zdravstvenog radnika.

## **ELREXFIO sadrži natrij**

ELREXFIO sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako se daje ELREXFIO**

### **Koliko se lijeka daje**

Primat ćete lijek ELREXFIO pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju raka. Preporučena doza lijeka ELREXFIO je 76 mg, ali će prve dvije doze biti manje.

ELREXFIO se daje na sljedeći način:

- Primit ćete prvu dozu koja se postupno povećava od 12 mg 1. dana 1. tjedna.
- Potom ćete primiti drugu dozu koja se postupno povećava od 32 mg 4. dana 1. tjedna.
- Od 2. do 24. tjedna (1. dan) primat ćete punu dozu liječenja od 76 mg jedanput tjedno, dok god imate koristi od liječenja lijekom ELREXFIO.
- Od 25. tjedna nadalje, liječnik može promijeniti Vaše liječenje s jednom tjedno na svaka dva tjedna, dok god Vaš rak odgovara na liječenje lijekom ELREXFIO.

Trebate ostati blizu zdravstvene ustanove tijekom 48 sati nakon svake od prve dvije doze lijeka koje se postupno povećavaju, u slučaju da dobijete nuspojave. Liječnik će Vas nadzirati radi moguće pojave nuspojava tijekom 48 sati nakon svake od prve dvije doze lijeka.

### **Kako se lijek daje**

ELREXFIO će Vam uvijek davati liječnik ili medicinska sestra u obliku injekcije koja se primjenjuje pod kožu (supkutano). Daje se u području trbuha ili bedra.

Možete dobiti reakciju na mjestu primjene injekcije, uključujući crvenilo kože, bol, oticanje, stvaranje modrica, osip, svrbež ili krvarenje. Ti učinci su obično blagi i sami se povuku, bez potrebe za dodatnim liječenjem.

### **Drugi lijekovi koji se daju tijekom liječenja lijekom ELREXFIO**

Primit ćete lijekove jedan sat prije svake od Vaše prve tri doze lijeka ELREXFIO. To pomaže smanjiti vjerojatnost pojave nuspojava, kao što je sindrom otpuštanja citokina (pogledajte dio 4.). Ti lijekovi mogu uključivati:

- lijekove za smanjenje rizika od vrućice (kao što je paracetamol),
- lijekove za smanjenje rizika od upale (kortikosteroidi),
- lijekove za smanjenje rizika od alergijske reakcije (antihistaminici kao što je difenhidramin).

Možda ćete također dobiti ove lijekove za kasnije doze lijeka ELREXFIO, ovisno o mogućim simptomima koje dobijete nakon primanja lijeka ELREXFIO.

Možda ćete također dobiti dodatne lijekove, ovisno o mogućim simptomima koje dobijete ili povijesti bolesti.

#### **Ako primite više lijeka ELREXFIO nego što ste trebali**

Ovaj lijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. U malo vjerojatnoj situaciji da primite previše lijeka (predoziranje), liječnik će provjeriti imate li kakve nuspojave.

#### **Ako propustite zakazani termin za primanje lijeka ELREXFIO**

Vrlo je važno da dolazite na sve zakazane termine kako biste se pobrinuli da Vaše liječenje djeluje. Ako propustite zakazani termin, zakažite drugi termin što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah zatražite liječničku pomoć ako dobijete bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, koje mogu biti teške ili čak smrtonosne.

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- sindrom otpuštanja citokina, ozbiljna imunosna reakcija koja može uzrokovati vrućicu, otežano disanje, zimicu, omaglicu ili ošamućenost, brze otkucaje srca i povećane razine jetrenih enzima u Vašoj krvi,
- niske razine neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; neutropenija),
- niske razine protutijela koja se nazivaju „imunoglobulini“ u krvi (hipogamaglobulinemija), koje Vas mogu učiniti podložnijim infekcijama,
- infekcija, koja može uključivati vrućicu, zimicu, umor ili nedostatak zraka.

#### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- sindrom neurotoksičnosti povezan s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS), ozbiljna imunosna reakcija koja može utjecati na Vaš živčani sustav. Neki od simptoma su:
  - smetenost,
  - smanjena pozornost i sposobnost reagiranja,
  - otežan govor ili pisanje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

### **Druge nuspojave**

Druge nuspojave su navedene u nastavku. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete neku od navedenih nuspojava.

#### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija),
- osjećaj umora ili slabosti,
- infekcija u nosu i grlu (infekcija gornjih dišnih puteva),
- reakcije na mjestu primjene injekcije ili blizu njega, uključujući crvenilo kože, svrbež, oticanje, bol, stvaranje modrica, osip ili krvarenje,
- proljev,
- infekcija pluća (pneumonija),
- niske razine krvnih pločica (stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi; trombocitopenija),
- niske razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija),
- vrućica (pireksija),

- smanjen apetit,
- osip na koži,
- suha koža,
- bol u zglobovima (artralgija),
- niske razine kalija u krvi (hipokalijemija),
- mučnina,
- glavobolja,
- otežano disanje (dispneja),
- trovanje krvi (sepsa),
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija),
- povećana razina jetrenih enzima u krvi (povišene razine transaminaza),
- oštećenje živca u nogama i/ili rukama koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta (periferna neuropatija),
- infekcija dijelova tijela koji prikupljaju i izbacuju mokraću (infekcija mokraćnih puteva).

**Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija),
- nizak broj neutrofila u krvi, u kombinaciji s vrućicom (febrilna neutropenija).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati ELREXFIO**

ELREXFIO će čuvati liječnik u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena štrcaljka se može čuvati 24 sata na temperaturi do 30 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje ili druge vidljive znakove odstupanja u kakvoći.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što ELREXFIO sadrži**

- Djelatna tvar je elranatamab. ELREXFIO je dostupan u dvije različite veličine pakiranja:
  - Jedna bočica od 1,1 ml sadrži 44 mg elranatamaba (40 mg/ml).
  - Jedna bočica od 1,9 ml sadrži 76 mg elranatamaba (40 mg/ml).

Drugi sastojci su dinatrijev edetat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije (vidjeti „ELREXFIO sadrži natrij“ u dijelu 2.).

**Kako ELREXFIO izgleda i sadržaj pakiranja**

ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju (injekcija) je bezbojna do svijetlo smeđa tekućina.

ELREXFIO je dostupan u dvije jačine. Jedno pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**Belgique/België/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**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

**Portugal**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Lijek ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju dostupan je kao otopina spremna za uporabu koja se ne treba razrjeđivati prije primjene. Ne tresti.

Lijek ELREXFIO je bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetlo smeđa otopina. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.

Pri pripremi i primjeni lijeka ELREXFIO treba koristiti aseptičnu tehniku.

**Upute za pripremu**

Bočice lijeka ELREXFIO 40 mg/ml otopina za injekciju namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Lijek ELREXFIO treba pripremiti prema uputama navedenim u nastavku (vidjeti tablicu 1), ovisno o potrebnoj dozi. Preporučuje se korištenje bočice s pojedinačnom dozom od 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) za svaku pojedinu dozu koja se postupno povećava.

**Tablica 1. Upute za pripremu lijeka ELREXFIO**

Potrebna doza	Volumen doze
12 mg (1. doza koja se postupno povećava)	0,3 ml
32 mg (2. doza koja se postupno povećava)	0,8 ml
76 mg (puna doza liječenja)	1,9 ml

Nakon probijanja čepa bočice (prvog otvaranja), bočica i štrcaljka za doziranje trebaju se odmah primijeniti. Ako se pripremljena štrcaljka za doziranje ne primijeni odmah, čuvati štrcaljku na temperaturi od 2 °C do 30 °C najviše 24 sata.

#### Upute za primjenu

Lijek ELREXFIO je namijenjen za primjenu isključivo putem supkutane injekcije i mora ga primijeniti zdravstveni radnik.

Potrebnu dozu lijeka ELREXFIO treba ubrizgati u potkožno tkivo abdomena (preferirano mjesto primjene injekcije). Osim toga, lijek ELREXFIO se može ubrizgati u potkožno tkivo bedra.

Lijek ELREXFIO namijenjen za supkutanu injekciju se ne smije ubrizgati na mjestima gdje je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva, otvrdnula ili na mjestima s ožiljcima.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Zbrinjavanje

Nakon jednokratne uporabe, baciti bočicu i bilo kakav preostali sadržaj treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.