Fachinformation

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 44 mg Elranatamab in 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 76 mg Elranatamab in 1,9 ml (40 mg/ml).

Elranatamab ist ein bispezifischer IgG2-Kappa-Antikörper aus zwei monoklonalen Antikörpern (mAK). Elranatamab wird mithilfe von zwei rekombinanten Zelllinien von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese hamster ovary*, CHO) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung mit einem pH-Wert von 5,8 und einer Osmolarität von etwa 301 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ELREXFIO wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

ELREXFIO soll als subkutane Injektion von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung verabreicht werden, um schwere Reaktionen zu behandeln, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS, siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Jede Möglichkeit einer aktiven Infektion und/ oder Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter ist auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Dosierung

Empfohlenes Dosierungsschema
Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg an Tag 1 mit stufenweiser Erhöhung (Step-up-Dosierung) auf 32 mg an Tag 4, gefolgt von der vollständigen Behandlungsdosis von 76 mg wöchentlich von Woche 2 bis Woche 24 (siehe Tabelle 1).

Bei Patienten, die mindestens 24 Wochen lang behandelt wurden und auf die Behandlung angesprochen haben, soll das Dosierungsintervall auf ein zweiwöchentliches Behandlungsschema umgestellt werden. Bei Patienten, die mindestens 24 Wochen lang im zweiwöchentlichen Behandlungsschema behandelt wurden und bei denen das Ansprechen weiter andauert, soll das Dosierungsintervall auf ein vierwöchentliches Behandlungsschema umgestellt werden.

ELREXFIO soll gemäß dem Step-up-Dosierungsschema in Tabelle 1 gegeben werden, um die Inzidenz und den Schweregrad von CRS und ICANS zu verringern. Aufgrund des Risikos für CRS und ICANS sollen die Patienten nach Verabreichung jeder der beiden Step-up-Dosen 48 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome überwacht werden und angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1. Dosierungsschema für ELREXFIO

Dosierungsschema	Woche/Tag	Dosis	
Step-up-Dosierung[a,b]	In Woche 1: Tag 1	Step-up-Dosis 1	12 mg
	In Woche 1: Tag 4	Step-up-Dosis 2	32 mg
Wöchentliche Dosierung[a,c,d]	In Woche 2 bis 24: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg einmal wöchentlich
2-wöchentliche Dosierung[d,e]	In Woche 25 bis 48: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg alle zwei Wochen
4-wöchentliche Dosierung[d,f,g]	Ab Woche 49: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg alle vier Wochen

a. Arzneimittel zur Vorbehandlung sind vor den ersten drei Dosen ELREXFIO zu verabreichen.
b. Zwischen Step-up-Dosis 1 (12 mg) und Step-up-Dosis 2 (32 mg) soll ein Mindestabstand von 2 Tagen eingehalten werden.
c. Zwischen Step-up-Dosis 2 (32 mg) und der ersten vollständigen Behandlungsdosis (76 mg) soll ein Mindestabstand von 3 Tagen eingehalten werden.
d. Zwischen den Dosen soll ein Mindestabstand von 6 Tagen eingehalten werden.
e. Bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben.
f. Bei Patienten, die mindestens 24 Wochen lang im zweiwöchentlichen Behandlungsschema behandelt wurden
g. Bei Patienten, bei denen das Ansprechen weiter andauert
Hinweis: Für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerungen, siehe Tabelle 5.

Empfohlene Arzneimittel zur Vorbehandlung
Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung sollen etwa 1 Stunde vor den ersten drei Dosen ELREXFIO verabreicht werden, d. h. vor Step-up-Dosis 1, Step-up-Dosis 2 und der ersten

vollständigen Behandlungsdosis, wie in Tabelle 1 beschrieben, um das CRS-Risiko zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

- Paracetamol 500 mg peroral (oder Äquivalent)
- Dexamethason 20 mg peroral oder intravenös (oder Äquivalent)
- Diphenhydramin 25 mg peroral (oder Äquivalent)

Prophylaktische Antibiotika und Virostatika sollen entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisänderungen basierend auf der Toxizität

Eine Verringerung der Dosis von ELREXFIO wird nicht empfohlen. Zur Behandlung von Toxizitäten können Dosisverzögerungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Maßnahmen bei den Nebenwirkungen CRS und ICANS sind in Tabelle 2 bzw. 3 aufgeführt.

Empfohlene Maßnahmen bei anderen Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS*)*
Ein CRS soll anhand der klinischen Präsentation identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollen auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden. Bei Bedarf ist eine geeignete unterstützende Therapie bei CRS zu verabreichen (einschließlich u. a. fiebersenkende Mittel, intravenöse Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren, IL-6- oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, Sauerstoffgabe usw.). Laboruntersuchungen zur Überwachung auf disseminierte intravasale Koagulopathie (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), der hämatologischen Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 2. Empfohlene Maßnahmen bei CRS

Grad[a]	**Symptome**	**Maßnahmen**
Grad 1	Temperatur ≥ 38 °C[b]	• Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS[c] • Unterstützende Maßnahmen
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: • Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle[d] oder Blow-by	• Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS[c] • Unterstützende Maßnahmen • Tägliche Überwachung der Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO; Anweisung der Patienten, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (erstes Auftreten)	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle[d], Sauerstoffmaske, Maske	• Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS[c] • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Dosis ELREXFIO • Tägliche Überwachung der Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO; Anweisung

Grad[a]	Symptome	Maßnahmen
	ohne Rückatmung oder Venturi-Maske	der Patienten, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (wiederkehrend)	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle[d], Sauerstoffmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske	• Dauerhaftes Absetzen der Therapie • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung
Grad 4	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [*continuous positive airway pressure*, CPAP], Bilevel- positiver Atemwegsdruck [*bilevel positive airway pressure*, BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung)	• Dauerhaftes Absetzen der Therapie • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung

a. Basierend auf der Einstufung der American society for transplantation and cellular therapy (ASTCT) 2019 für CRS
b. Zurückzuführen auf CRS. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Maßnahmen wie fiebersenkende Mittel oder eine Antizytokintherapie maskiert werden kann.
c. Siehe Tabelle 5 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerungen
d. Low-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min, High-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von >6 l/min

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Andere Ursachen für neurologische Symptome sollen ausgeschlossen werden. Die Patienten sollen umgehend untersucht und entsprechend dem Schweregrad behandelt werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten muss eine unterstützende Therapie, möglicherweise einschließlich einer intensivmedizinischen Versorgung, bereitgestellt werden. Patienten, bei denen ein ICANS Grad 2 oder höher mit der vorherigen Dosis von ELREXFIO auftritt, sollen angewiesen werden, sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten, und nach der nächsten Dosis über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Tabelle 3. Empfohlene Maßnahmen bei ICANS

Grad[a]	Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 1	ICE-Score 7–9[c] oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: wacht spontan auf	• Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS[e] • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen zur weiteren Beurteilung und Behandlung • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen
Grad 2	ICE-Score 3–6[c] oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: wacht auf Ansprache auf	• Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS[e] • Anwendung von Dexamethason[f] 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Tägliche Überwachung der Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO; Anweisung der Patienten, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (erstes Auftreten)	ICE-Score 0–2[c] oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: erwacht nur bei taktiler Reizung oder Krampfanfälle[d], entweder: • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich	• Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS[e] • Anwendung von Dexamethason[f] 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder

Grad[a]	Symptome[b]	Maßnahmen
	rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung[d]	weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung • Tägliche Überwachung der Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO; Anweisung der Patienten, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben

Grad[a]	Symptome[b]	Maßnahmen
Grad 3 (wiederkehrend)	ICE-Score 0–2[c] oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: erwacht nur bei taktiler Reizung oder Krampfanfälle[d], entweder: • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/ lokale Ödeme in der Neurobildgebung[d]	• Behandlung dauerhaft absetzen • Anwendung von Dexamethason[f] 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung
Grad 4	ICE-Score 0[c] oder getrübter Bewusstseinszustand[d], entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma oder Krampfanfälle[d], entweder: • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder motorische Befunde[d]: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder	• Behandlung dauerhaft absetzen • Anwendung von Dexamethason[f] 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Alternativ Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage in Betracht ziehen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur

Grad[a]	Symptome[b]	Maßnahmen
	erhöhter Hirndruck/ Hirnödem[d], mit Anzeichen/ Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade	Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung

Abkürzungen: ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*)

a. Basierend auf der Einstufung der American society for transplantation and cellular therapy (ASTCT) 2019 für ICANS
b. Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.
c. Ist der Patient aufweckbar und fähig, das ICE-Assessment durchzuführen, Folgendes beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte), Benennen (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte), Befolgen von Aufforderungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt), Schreibfähigkeit (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht imstande ist, das ICE-Assessment durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte
d. Auf keine andere Ursache zurückzuführen
e. Für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerungen, siehe Tabelle 5
f. Alle Angaben zur Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein äquivalentes Arzneimittel.

Tabelle 4. Empfohlene Maßnahmen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Maßnahmen
Hämatologische Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Absolute Neutrophilenzahl weniger als $0{,}5 \times 10^9$/l	• Aussetzen der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $0{,}5 \times 10^9$/l oder mehr beträgt[b]
	Febrile Neutropenie	• Aussetzen der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl 1×10^9/l oder mehr beträgt und das Fieber zurückgeht[b]
	Hämoglobin unter 8 g/dl	• Aussetzen der Behandlung, bis das Hämoglobin 8 g/dl oder mehr beträgt[b]
	Thrombozytenzahl unter 25 000/µl Thrombozytenzahl zwischen 25 000/µl und 50 000/µl mit Blutungen	• Aussetzen der Behandlung, bis die Thrombozytenzahl 25 000/µl oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen[b]
Andere*, nicht-hämatologische	Grad 3 oder 4	• Aussetzen der Behandlung, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder den

Nebenwirkungen	Schweregrad	Maßnahmen
Nebenwirkungen[a] (siehe Abschnitt 4.8)		Ausgangszustand zurückgeht[b] • Dauerhaft absetzen, wenn keine Besserung eintritt

a. Basierend auf National cancer institute common terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE), Version 5.0
b. Siehe Tabelle 5 für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerungen (siehe Abschnitt 4.2)
* Abgesehen von CRS und ICANS

Wiederaufnahme der Therapie mit ELREXFIO nach Dosisverzögerung
Wenn eine Dosis verspätet angewendet wird, ist die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 wieder aufzunehmen und die Therapie dem Dosierungsschema entsprechend fortzusetzen (siehe Tabelle 1). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten gemäß den Angaben in Tabelle 5 angewendet werden.

Tabelle 5. Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Step-up-Dosis 1(12 mg)	2 Wochen oder weniger (≤ 14 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg);[a] falls gut verträglich, 4 Tage später auf 76 mg erhöhen
	Mehr als 2 Wochen (> 14 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg)[a]
Step-up-Dosis 2(32 mg)	2 Wochen oder weniger (≤ 14 Tage)	Wiederaufnahme mit 76 mg[a]
	Zwischen 2 und 4 Wochen (15 Tage bis ≤ 28 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg);[a] falls gut verträglich, 1 Woche später auf 76 mg erhöhen
	Mehr als 4 Wochen (> 28 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg)[a]
Jegliche vollständige Behandlungsdosis (76 mg)	12 Wochen oder weniger (≤ 84 Tage)	Wiederaufnahme mit 76 mg
	Mehr als 12 Wochen (> 84 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg)[a]; falls gut verträglich, 1 Woche später auf 76 mg erhöhen.

a. Arzneimittel zur Vorbehandlung vor der ELREXFIO-Dosis verabreichen

Dauer der Behandlung
Die Patienten sollen so lange behandelt werden, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Auslassen einer Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, soll diese so bald wie möglich nachgeholt und das Dosierungsschema angepasst werden, um die Abstände zwischen den einzelnen Dosen bei Bedarf einhalten zu können (siehe Tabelle 1)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] > 30 ml/Min./1,73 m^2). Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2.

Leberfunktionseinschränkung
Für Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x ULN und jegliche AST oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN, siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine relevante Anwendung von ELREXFIO zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung
ELREXFIO ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Die erforderliche Dosis soll in das Subkutangewebe am Bauch injiziert werden (bevorzugte Injektionsstelle). Alternativ kann sie in das Subkutangewebe am Oberschenkel injiziert werden.

ELREXFIO soll nicht in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet, geprellt, empfindlich oder hart ist, oder in Bereiche, in denen sich Narben befinden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS)

Bei Patienten, die ELREXFIO erhalten, kann ein CRS, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, auftreten. Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber,

Hypoxie, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen und erhöhte Leberenzyme sein (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung soll gemäß dem Step-up-Dosierungsschema eingeleitet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Außerdem sollen die Patienten nach der Verabreichung von ELREXFIO entsprechend überwacht werden. Vor den ersten drei Dosen sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS dringend einen Arzt aufzusuchen.

Bei den ersten Anzeichen eines CRS sollen die Behandlung mit ELREXFIO ausgesetzt und die Patienten umgehend in Bezug auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Ein CRS soll gemäß den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden, und es sollen weitere Maßnahmen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden. Je nach Bedarf sind unterstützende Maßnahmen zur Behandlung des CRS (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, IL-6- oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, zusätzliche Sauerstoffgabe usw.) zu ergreifen. Laboruntersuchungen zur Überwachung auf disseminierte intravasale Koagulopathie (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), der hämatologischen Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden.

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Nach der Behandlung mit ELREXFIO können schwerwiegende oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten zu überwachen (z. B. Trübung des Bewusstseinszustands, Krampfanfälle und/ oder motorische Schwäche).

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer neurologischen Toxizität dringend einen Arzt aufzusuchen.

Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, ist ELREXFIO auszusetzen und eine neurologische Beurteilung in Betracht zu ziehen. Die allgemeine Behandlung bei neurologischer Toxizität (z. B. ICANS) ist in Tabelle 3 zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund der Möglichkeit für das Auftreten eines ICANS sollten Patienten darauf hingewiesen werden, während des Step-up-Dosierungsschemas und jeweils in den 48 Stunden nach Beendigung der 2 Step-up-Dosen sowie beim erstmaligen Auftreten neuer neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.7).

Infektionen

Bei Patienten, die ELREXFIO erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Während der Therapie mit ELREXFIO traten neue Virusinfektionen oder Reaktivierungen von Virusinfektionen auf, einschließlich Infektionen/Reaktivierungen von Infektionen mit Zytomegalievirus. Auch eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), die tödlich sein kann, trat während der Therapie mit ELREXFIO auf.

Eine Behandlung soll bei Patienten mit aktiver Infektion nicht eingeleitet werden. Die Patienten sollen vor und während der Behandlung mit ELREXFIO auf Anzeichen oder Symptome einer Infektion

überwacht und entsprechend behandelt werden. Je nach dem Schweregrad der Infektion soll ELREXFIO, wie in Tabelle 4 für andere nicht-hämatologische Nebenwirkungen angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Prophylaktische Antibiotika (z. B. zur Vorbeugung von Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie) und Virostatika (z. B. zur Vorbeugung der Reaktivierung von Herpes zoster) sollen entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegeben werden.

Neutropenie

Bei Patienten, die ELREXFIO erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das große Blutbild sollte zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Die Behandlung mit ELREXFIO soll, wie in Tabelle 4 (siehe Abschnitt 4.2) angegeben, ausgesetzt werden. Patienten mit Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es sollte eine unterstützende Therapie gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien eingeleitet werden.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die ELREXFIO erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Immunglobulinspiegel sollte während der Behandlung überwacht werden. Wenn die IgG-Spiegel unter 400 mg/dl fallen, sollte eine Therapie mit subkutan oder intravenös verabreichtem Immunglobulin (IVIG) in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen und antibiotische Prophylaxe.

Gleichzeitige Anwendung von Lebendvirusimpfstoffen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit ELREXFIO wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis, während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach der Behandlung nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit ELREXFIO durchgeführt.

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit ELREXFIO könnte Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko für Wechselwirkungen ist während des und bis zu 14 Tage nach dem Step-up-Dosierungsschema sowie während und bis zu 14 Tage nach einem CRS zu erwarten. Während dieses Zeitraums sollen Patienten, die gleichzeitig empfindliche CYP-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin,

Phenytoin, Sirolimus und Warfarin) erhalten, auf Toxizität oder Arzneimittelakkumulation überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte bei Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit ELREXFIO abzuklären.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit ELREXFIO und für 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Elranatamab während der Schwangerschaft vor. Humanes Immunglobulin (IgG) passiert bekanntlich die Plazenta nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft. Basierend auf dem Wirkmechanismus könnte Elranatamab dem Fetus schaden, wenn es Schwangeren verabreicht wird. Die Anwendung von ELREXFIO während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen.

ELREXFIO ist mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert, daher sollte die Bestimmung des Immunglobulinspiegels bei Neugeborenen von Müttern, die mit ELREXFIO behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elranatamab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf gestillte Neugeborene hat oder die Milchbildung beeinträchtigt. Humanes IgG geht bekanntlich in die Muttermilch über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Stillen während der Behandlung mit ELREXFIO und für 6 Monate nach der letzten Dosis nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elranatamab auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Auswirkungen von Elranatamab auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ELREXFIO hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die ELREXFIO erhalten, das Risiko einer Bewusstseinstrübung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, während und in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Beendigung jeder der beiden Step-up-Dosen sowie beim erstmaligen Auftreten einer neuen neurologischen Toxizität kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind CRS (57,9 %), Anämie (54,1 %), Neutropenie (45,9 %), Ermüdung/ Fatigue (44,8 %), Infektion der oberen Atemwege (43,2 %), Reaktion an der Injektionsstelle (38,3 %), Diarrhö (42,1 %), Pneumonie (38,3 %), Thrombozytopenie (36,6 %), Lymphopenie (30,1 %), Appetit vermindert (27,3 %), Fieber (29,0 %), Ausschlag (27,9 %), Arthralgie (26,8 %), Hypokaliämie (23,5 %), Übelkeit (21,9%), trockene Haut (21,9 %) und Dyspnoe (20,8 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Pneumonie (31,7 %), Sepsis (15,8 %), CRS (12,6 %), Anämie (5,5 %), Infektion der oberen Atemwege (5,5 %), Harnwegsinfektion (3,8 %), febrile Neutropenie (3,3 %), Diarrhö (2,7 %), Dyspnoe (2,7 %) und Fieber (2,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 6 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten, die ELREXFIO mit dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, gemeldet wurden (N=183 inklusive 64 Patienten mit vorhergehender Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat [*antibody drug conjugate*, ADC], das spezifisch an das BCMA bindet, oder einer chimären Antigenrezeptor [CAR]-T-Zelltherapie [unterstützende Kohorte B]). Die mediane Behandlungsdauer betrug 4,1 (Spanne: 0,03 bis 35,9) Monate. Die Sicherheitsdaten von ELREXFIO wurden auch in der Gesamtpopulation der Behandelten (N = 265) ausgewertet, wobei keine zusätzlichen Nebenwirkungen identifiziert wurden.

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Klassifikation der Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen ggf. nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 6. Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in MagnetisMM-3 mit ELREXFIO in der empfohlenen Dosis behandelt wurden

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit (alle Grade)**	**N = 183**	
			Beliebiger Grad (%)	**Grad 3 oder 4 (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie[a]	Sehr häufig	38,3	25,7
	Sepsis[b]	Sehr häufig	18,6	13,1
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	43,2	6,0
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig	13,7	6,0
	Zytomegalievirus-Infektion[c]	Häufig	9,3	2,2
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Gelegentlich	0.5*	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	45,9	44,3
	Anämie	Sehr häufig	54,1	42,6
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	36,6	26,2
	Lymphopenie	Sehr häufig	30,1	27,9

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	N = 183	
			Beliebiger Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
	Leukopenie	Sehr häufig	18,6	13,1
	Febrile Neutropenie	Häufig	3,3	3,3
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	57,9	0,5
	Hypogammaglobulinämie	Sehr häufig	16,9	2,7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig	27,3	1,1
	Hypokaliämie	Sehr häufig	23,5	9,3
	Hypophosphatämie	Häufig	6,6	0,5
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie[d]	Sehr häufig	17,5	1,1
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	19,7	0
	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	Häufig	3,3	1,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	20,8	4,9
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	42,1	2,7
	Übelkeit	Sehr häufig	21,9	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[e]	Sehr häufig	27,9	0
	Trockene Haut	Sehr häufig	21,9	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig	26,8	1,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Sehr häufig	38,3	0
	Fieber	Sehr häufig	29,0	3,3
	Ermüdung/ Fatigue	Sehr häufig	44,8	6,0
Untersuchungen	Transaminasen erhöht	Sehr häufig	17,5	5,5

* Fall mit tödlichem Ausgang (Grad 5) berichtet.

a. Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Coronavirus-Lungenentzündung, COVID-19-Lungenentzündung, Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Pneumonie adenoviral, Aspirationspneumonie, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Zytomegalievirus, Pneumonie durch Pilze, Pneumonie durch Hämophilus, Pneumonie grippal, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Pseudomonas, Pneumonie durch Respiratorisches Synzytialvirus, virale Pneumonie.

b. Sepsis umfasst Bakteriämie, Campylobacter-Bakteriämie, Bakteriämie im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, medizinproduktbedingte Sepsis, Bakteriämie durch Escherichia, Escherichia-Sepsis, Klebsiella-Sepsis, Sepsis durch Pseudomonas, Sepsis, septischer Schock, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis durch Staphylokokken, Streptokokkensepsis, Urosepsis.

c. Zytomegalievirus-Infektion umfasst Chorioretinitis durch Zytomegalievirus, Gastroenteritis durch Zytomegalievirus, Zytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion, Virämie durch Zytomegalievirus.

d. Periphere Neuropathie umfasst Dysästhesie, Guillain-Barré-Syndrom, Hypoästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie.

e. Ausschlag umfasst Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa generalisiert, Epidermolyse, Erythem, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag pustulös, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)
Ein CRS trat bei 57,9 % der Patienten auf, die ELREXFIO im empfohlenen Dosierungsschema erhielten. Ein CRS des Grads 1 trat bei 43,7 %, des Grads 2 bei 13,7 % und des Grads 3 bei 0,5 % der Patienten auf. Bei den meisten Patienten trat ein CRS nach der ersten Step-up-Dosis (43,2 %) oder der zweiten Step-up-Dosis (19,1 %) auf. 7,1 % der Patienten hatten ein CRS nach der ersten vollständigen Behandlungsdosis und 1,6 % nach einer nachfolgenden Dosis. Bei 13,1 % der Patienten trat mehr als ein CRS-Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS betrug 2 (Spanne: 1 bis 9) Tage nach der vorangegangenen Dosis, mit einer medianen Dauer von 2 (Spanne: 1 bis 19) Tagen.

Bei den Patienten, bei denen es zu einem CRS kam, traten in Verbindung mit dem CRS die folgenden Symptome auf: Fieber (98,1 %), Hypotonie (20,8 %) und Hypoxie (11,3 %). 34,0 % der Patienten erhielten Tocilizumab (oder Siltuximab) und 15,1 % erhielten Kortikosteroide zur Behandlung des CRS.

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)
Ein ICANS trat bei 3,3 % der Patienten nach Behandlung mit ELREXFIO im empfohlenen Dosierungsschema auf. Ein ICANS des Grads 1 trat bei 0,5 %, des Grads 2 bei 1,6 % und des Grads 3 bei 1,1 % der Patienten auf. Bei den meisten Patienten trat ein ICANS nach der ersten Step-up-Dosis auf (2,7 %). 1 Patient (0,5 %) hatte ein ICANS nach der zweiten Step-up-Dosis und 1 Patient (0,5 %) hatte ein ICANS nach einer nachfolgenden Dosis. Bei 1,1 % der Patienten trat mehr als ein ICANS auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3 (Spanne: 1 bis 4) Tage nach der vorangegangenen Dosis, mit einer medianen Dauer von 2 (Spanne: 1 bis 18) Tagen.

Der Beginn eines ICANS kann gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder bei Fehlen eines CRS auftreten. Die häufigsten Symptome eines ICANS umfassten einen getrübten Bewusstseinszustand und ICE-Scores (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) des Grads 1 oder 2 (siehe Tabelle 3). Von den Patienten, bei denen es zu einem ICANS kam, erhielten 66,7 % Kortikosteroide, 33,3 % Tocilizumab (oder Siltuximab), 33,3 % Levetiracetam und 16,7 % Anakinra zur Behandlung des ICANS.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Es liegen geringfügige Erfahrungen zu einer Überdosierung aus klinischen Studien vor. Die maximal verträgliche Dosis von Elranatamab wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 76 mg einmal wöchentlich angewendet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen, und es ist sofort eine angemessene unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX32

Wirkmechanismus

Elranatamab ist ein bispezifischer T-Zell-Antikörper, der CD3ε auf T-Zellen und B-Zell-Reifungsantigen (*B-cell maturation antigen*, BCMA) auf Plasmazellen, Plasmablasten und multiplen Myelomzellen bindet. Die Bindung von Elranatamab an BCMA auf Tumorzellen und CD3 auf T-Zellen ist unabhängig von der Spezifität der nativen T-Zell-Rezeptoren (*T cell receptor*, TCR) oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (*major histocompatibility*, MHC) der Klasse 1. Durch Elranatamab aktivierte T-Zellen führten zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und bewirkten die Lyse von Zellen des multiplen Myeloms.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

Während der Behandlung mit Elranatamab in der empfohlenen Dosierung im Rahmen der MagnetisMM-3 Studie wurden bei 9,5 % der Teilnehmer Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) nachgewiesen. Es wurden keine Auswirkungen auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Elranatamab beobachtet. Die Daten sind jedoch nach wie vor begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes oder refraktäres multiples Myelom
Die Wirksamkeit der Monotherapie mit ELREXFIO wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in einer offenen, nicht randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie (MagnetisMM-3) untersucht. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Wirkstoff (*immunomodulatory drug*, IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär waren. In MagnetisMM-3 wurden 123 Patienten eingeschlossen, die zuvor noch keine gegen BCMA gerichtete Therapie erhalten hatten (pivotale Kohorte A). Die Patienten wiesen bei der Aufnahme eine messbare Erkrankung gemäß den Kriterien der international myeloma working group (IMWG) auf. In die Studie wurden Patienten mit einem ECOG-Score von ≤ 2, einer ausreichenden Knochenmarkfunktion (absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,0 × 10^9/l, Thrombozytenzahl ≥ 25 × 10^9/l, Hämoglobinwert ≥ 8 g/dl), Nieren (CrCL ≥ 30 ml/min) und Leber (Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT] ≤ 2,5 × obere Grenze des Normwerts (*upper limit of normal* [ULN], Gesamtbilirubin ≤ 2 x ULN) sowie einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ≥ 40 % aufgenommen. Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, aktiver Plasmazellleukämie, Amyloidose, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Plasmazellerkrankung, Hautveränderungen), Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor der Aufnahme in die Studie, aktiven Infektionen sowie klinisch bedeutsamen Neuropathien und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen.

ELREXFIO wurde den Patienten in einer Step-up-Dosis von 12 mg an Tag 1 und 32 mg an Tag 4 der Behandlung subkutan verabreicht, gefolgt von der ersten vollständigen Behandlungsdosis mit 76 mg ELREXFIO an Tag 8 der Behandlung. Anschließend erhielten die Patienten 76 mg einmal wöchentlich. Nach 24 Wochen wurde bei Patienten, die ein Ansprechen nach den Kriterien der IMWG der Kategorie teilweises Ansprechen (*partial response*) oder besser mit einem Anhalten des Ansprechens für mindestens 2 Monate erreichten, das Dosierungsintervall von wöchentlich auf alle 2 Wochen und nach mindestens 24 Wochen mit einer Dosierung von 76 mg alle 2 Wochen von zweiwöchentlich auf alle 4 Wochen geändert (siehe Abschnitt 4.2).

Die in der pivotalen Kohorte A behandelten 123 Patienten hatten ein medianes Alter von 68 (Spanne: 36 bis 89) Jahren. 19,5 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 44,7 % waren weiblich, 58,5 % waren weiß, 13,0 % asiatisch, 8,9 % hispanisch/lateinamerikanisch und 7,3 % schwarz. 22,8 % der Patienten hatten bei Studienbeginn eine Erkrankung im Krankheitsstadium (R-ISS) I, 55,3 % im Stadium II und 15,4 % im Stadium III. Der mediane Zeitraum seit der Erstdiagnose des multiplen Myeloms bis zur Aufnahme in die Studie betrug 72,9 (Spanne: 16 bis 228) Monate. Die Patienten hatten im Median 5 vorangegangene Therapielinien (Spanne: 2 bis 22) erhalten, wobei 96,0 % der Patienten ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. 96,7 % der Patienten waren gegenüber drei Wirkstoffklassen refraktär und 95,9 % waren gegenüber ihrer letzten Therapielinie refraktär. 68,3%der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation und 5,7 % eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Hochrisiko-Zytogenetik (t[4;14], t[14;16] oder del[17p]) lag bei 25,2 % der Patienten vor. 31,7 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn eine extramedulläre Erkrankung auf (Nachweis eines Plasmozytoms [extramedullär und/ oder paramedullär] mit einer Weichteilkomponente), die mittels verblindeter unabhängiger zentraler Auswertung (*blinded independent central review*, BICR) festgestellt wurde.

Die Wirksamkeitsergebnisse beruhten auf der Ansprechrate und der Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), die mittels BICR anhand der IMWG-Kriterien bestimmt wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der pivotalen Kohorte A sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Nachbeobachtungsdauer ab der ersten Dosis betrug bei den Respondern im Median (Spanne) 27,9 (3,6; 36,8) Monate.

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse aus MagnetisMM-3 in der pivotalen Kohorte A

	Nicht mit einer gegen BCMA gerichteten Therapie vorbehandelte Patienten (pivotale Kohorte A)
	Alle Behandelten (N = 123)
Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95-%-KI)	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Stringentes komplettes Ansprechen (*stringent complete response*, sCR)	20 (16,3 %)
Komplettes Ansprechen (*complete response*, CR)	26 (21,1 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (*very good partial response*, VGPR)	23 (18,7 %)
Partielles Ansprechen (*partial response*, PR)	6 (4,9 %)
Rate des vollständigen Ansprechens (sCR+CR), n (%) (95-%-KI)	46 (37,4 %) (28,8; 46,6)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) Anzahl der Responder Median Spanne	 75 1,22 (0,9; 7,4)
Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR, Monate) Anzahl der Responder Median (95-%-KI) Rate nach 12 Monaten (95-%-KI) Rate nach 24 Monaten (95-%-KI)	 75 NA (NA; NA) 73,4 (61,4; 82,1) 66,9 (54,4; 76,7)
MRD-Negativitätsrate[a] bei Patienten mit Erreichen von CR oder sCR und auswertbar für MRD (31 der 46 Patienten, die ein CR/sCR erreichten, waren für die Bewertung der MRD auswertbar) n (%) 95-%-KI	 28 (90,3 %) (74,2; 98,0)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, NA = nicht abschätzbar, MRD = minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*)
a. Testschwellenwert 10^{-5}, next generation sequencing clonoSEQ-Assay (Adaptive Biotechnologies)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ELREXFIO eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter werden, sofern nicht anders angegeben, als geometrischer Mittelwert (Variationskoeffizient [VK]%) für ungebundenes Elranatamab angegeben. Die C_{max} und AUC_{tau} von Elranatamab stiegen nach der ersten subkutanen Dosis über den untersuchten Dosisbereich durch subkutane Verabreichung (ca. 6 bis 76 mg) dosisproportional an. Das mediane Akkumulationsverhältnis nach 24 Wochen wöchentlicher Verabreichung im Vergleich zur ersten subkutanen Dosis Elranatamab 76 mg betrug für die C_{max} und AUC_{tau} jeweils das 6,6-Fache bzw. 11,2-Fache. Die vorhergesagte C_{avg}, C_{max} und C_{trough} und die beobachtete C_{trough} von Elranatamab sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Pharmakokinetische Parameter von Elranatamab nach der empfohlenen Dosis

Zeitpunkt	Parameter			
	Vorhergesagt			Beobachtet
	C_{avg} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	C_{trough}[d] (µg/ml)
Ende der wöchentlichen Dosierung (Woche 24)	32,0 (46 %)	33,0 (46 %)	30,5 (48 %)	32,2 (71 %)
Steady-State (Dosierung alle zwei Wochen)[a,b]	17,7 (53 %)	19,5 (51 %)	15,1 (60 %)	16,5 (59 %)
Steady-State (Dosierung alle vier Wochen)[a,c]	8,8 (58 %)	11,5 (54 %)	5,9 (78 %)	6,7 (76 %)

a. Vorhergesagte pharmakokinetische Parameter sind für Patienten berichtet, die ein Ansprechen gezeigt haben.
b. Die vorhergesagte Steady-State-Exposition von Elranatamab bei einer Dosierung alle zwei Wochen wird ungefähr in Woche 48 erreicht.
c. Die vorhergesagte Steady-State-Exposition von Elranatamab bei einer Dosierung alle vier Wochen wird ungefähr in Woche 72 erreicht.
d. Die beobachtete Ctrough von Elranatamab wird als geometrischer Mittelwert (VK %) dargestellt. Pre-Dose-Konzentration bei Zyklus 7 Tag 1 (n = 40), Zyklus 13 Tag 1 (n = 23) und Zyklus 25 Tag 1 (n = 10) stellen den Steady-State Ctrough für eine wöchentliche Dosierung, eine Dosierung alle 2 Wochen bzw. eine Dosierung alle 4 Wochen dar.

Resorption

Die vorhergesagte mittlere Bioverfügbarkeit von Elranatamab betrug bei subkutaner Anwendung 56,2 %. Der Medianwert der T_{max} von Elranatamab nach subkutaner Verabreichung über alle Dosisstufen hinweg betrug zwischen 3 und 7 Tagen.

Verteilung

Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell betrug das vorhergesagte mittlere Verteilungsvolumen von ungebundenem Elranatamab 4,78 l, 69 % (VK) für das zentrale Kompartiment und 2,83 l für das periphere Kompartiment.

Elimination

Der vorhergesagte geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von Elranatamab beträgt 22, 64 % (VK) Tage in Woche 24 nach Dosen von 76 mg pro Woche. Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell betrug die vorhergesagte mittlere Clearance von Elranatamab 0,324 l/Tag, 100 % (VK).

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Elranatamab in Bezug auf Alter (36 bis 89 Jahre), Geschlecht (167 Männer, 154 Frauen), ethnische Zugehörigkeit (193 Weiße, 49 Asiaten, 29 Schwarze) und Körpergewicht (37 bis 160 kg) beobachtet.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zu Elranatamab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung (60 ml/Min./1,73 m^2 ≤ eGFR < 90 ml/Min./1,73 m^2) oder eine mäßige Nierenfunktionsstörung (30 ml/Min./1,73 m^2 ≤ eGFR < 60 ml/Min./1,73 m^2) die Pharmakokinetik von Elranatamab nicht signifikant beeinflusst. Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung (eGFR unter 30 ml/min/1,73 m^2) vor.

Leberfunktionseinschränkung
Es wurden keine Studien zu Elranatamab bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung durchgeführt. Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leichte Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x ULN und jegliche AST oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN) die Pharmakokinetik von Elranatamab nicht signifikant beeinflussen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mäßiger (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 × ULN und beliebige AST) und starker Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 3,0 × ULN und beliebige AST) vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Elranatamab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Elranatamab auf die Fertilität oder Reproduktion und die fetale Entwicklung durchgeführt.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei geschlechtsreifen Cynomolgus-Affen traten bei subkutanen Dosen von bis zu 6 mg/kg/Woche (etwa dem 6,5-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen, basierend auf der AUC-Exposition) keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat
L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem Öffnen

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität nach dem Öffnen der Durchstechflasche, einschließlich der Lagerung in vorbereiteten Spritzen, wurde für 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C und 24 Stunden bei bis zu 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung

1,1 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Butyl-Gummistopfen und Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 44 mg Elranatamab enthält.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung

1,9 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Butyl-Gummistopfen und Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 76 mg Elranatamab enthält.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung wird als gebrauchsfertige Lösung geliefert, die vor der Verabreichung nicht verdünnt werden muss. Nicht schütteln.

ELREXFIO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung. Die Lösung soll nicht verabreicht werden, wenn sie verfärbt ist oder Partikel enthält.

Die Zubereitung und Verabreichung von ELREXFIO müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Hinweise für die Zubereitung

Die Durchstechflaschen mit ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

ELREXFIO soll je nach erforderlicher Dosis gemäß den folgenden Anweisungen (siehe Tabelle 9) zubereitet werden. Es wird empfohlen, für jede Step-up-Dosis eine Einzeldosis-Durchstechflasche mit 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) zu verwenden.

Tabelle 9. Hinweise für die Zubereitung von ELREXFIO

Erforderliche Dosis	Dosisvolumen
12 mg (Step-up-Dosis 1)	0,3 ml
32 mg (Step-up-Dosis 2)	0,8 ml
76 mg (vollständige Behandlungsdosis)	1,9 ml

Entsorgung

Die Durchstechflasche und möglicherweise verbleibender Inhalt sollen nach einmaliger Anwendung verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Dezember 2023
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
<Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten>

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
1 Durchstechflasche mit 44 mg Elranatamab in 1,1 ml
1 Durchstechflasche mit 76 mg Elranatamab in 1,9 ml

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
1 Durchstechflasche mit 44 mg Elranatamab in 1,1 ml
1 Durchstechflasche mit 76 mg Elranatamab in 1,9 ml

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstraße. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0