

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 sollte ausgeschlossen werden (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.

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 <sup>a,b</sup>	In Woche 1: Tag 1	Step-up-Dosis 1	12 mg
	In Woche 1: Tag 4	Step-up-Dosis 2	32 mg
Wöchentliche Dosierung <sup>a,c,d</sup>	In Woche 2–24: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg einmal wöchentlich
2-wöchentliche Dosierung <sup>d,e</sup>	Ab Woche 25: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg alle zwei 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.

b. 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.

Hinweis: Für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerungen, siehe Tabelle 5.

### *Empfohlene Arzneimittel zur Vorbehandlung*

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten 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 sollten 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 sollte anhand der klinischen Präsentation identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden. Bei Bedarf sollte eine geeignete unterstützende Therapie bei CRS verabreicht werden (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 sollten in Betracht gezogen werden.

**Tabelle 2. Empfohlene Maßnahmen bei CRS**

<b>Grad<sup>a</sup></b>	<b>Symptome</b>	<b>Maßnahmen</b>
Grad 1	Temperatur $\geq 38\text{ °C}^b$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS<sup>c</sup></li> <li>• Unterstützende Maßnahmen</li> </ul>
Grad 2	Temperatur $\geq 38\text{ °C}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, und/ oder</li> <li>• Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle<sup>d</sup> oder Blow-by</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS<sup>c</sup></li> <li>• Unterstützende Maßnahmen</li> <li>• 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</li> </ul>
Grad 3 (erstes Auftreten)	Temperatur $\geq 38\text{ °C}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/ oder</li> <li>• Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle<sup>d</sup>, Sauerstoffmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS<sup>c</sup></li> <li>• Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung</li> <li>• Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Dosis ELREXFIO</li> <li>• 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</li> </ul>
Grad 3 (wiederkehrend)	Temperatur $\geq 38\text{ °C}$ mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/ oder</li> <li>• Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle<sup>d</sup>, Sauerstoffmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhaftes Absetzen der Therapie</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung</li> </ul>

Grad <sup>a</sup>	Symptome	Maßnahmen
Grad 4	Temperatur $\geq 38$ °C mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, und/oder</li> <li>• Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], Bilevel-positiver Atemwegsdruck [<i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhaftes Absetzen der Therapie</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung</li> </ul>

- 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  $\leq 6$  l/min, High-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von  $>6$  l/min

### Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Andere Ursachen für neurologische Symptome sollten ausgeschlossen werden. Die Patienten sollten 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, sollten 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 <sup>a</sup>	Symptome <sup>b</sup>	Maßnahmen
Grad 1	ICE-Score 7–9 <sup>c</sup>  oder getrübtter Bewusstseinszustand <sup>d</sup> : wacht spontan auf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS<sup>e</sup></li> <li>• Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen zur weiteren Beurteilung und Behandlung</li> <li>• Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen</li> </ul>
Grad 2	ICE-Score 3–6 <sup>c</sup>  oder getrübtter Bewusstseinszustand <sup>d</sup> : wacht auf Ansprache auf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS<sup>e</sup></li> <li>• Anwendung von Dexamethason<sup>f</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen</li> <li>• Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen</li> <li>• Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen</li> <li>• Tägliche Überwachung der Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO; Anweisung der</li> </ul>

		<p>Patienten, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben</p>
<p>Grad 3 (erstes Auftreten)</p>	<p>ICE-Score 0–2<sup>c</sup></p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand<sup>d</sup>: erwacht nur bei taktiler Reizung</p> <p>oder Krampfanfälle<sup>d</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder</li> <li>• nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen,</li> </ul> <p>oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung<sup>d</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS<sup>e</sup></li> <li>• Anwendung von Dexamethason<sup>f</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen</li> <li>• Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen</li> <li>• Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung</li> <li>• 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</li> </ul>
<p>Grad 3 (wiederkehrend)</p>	<p>ICE-Score 0–2<sup>c</sup></p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand<sup>d</sup>: erwacht nur bei taktiler Reizung</p> <p>oder Krampfanfälle<sup>d</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder</li> <li>• nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen,</li> </ul> <p>oder erhöhter Hirndruck: fokale/ lokale Ödeme in der Neurobildgebung<sup>d</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung dauerhaft absetzen</li> <li>• Anwendung von Dexamethason<sup>f</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen</li> <li>• Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen</li> <li>• Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung</li> </ul>
<p>Grad 4</p>	<p>ICE-Score 0<sup>c</sup></p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand<sup>d</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder</li> <li>• Stupor oder Koma</li> </ul> <p>oder Krampfanfälle<sup>d</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (&gt; 5 Minuten) oder</li> <li>• sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung dauerhaft absetzen</li> <li>• Anwendung von Dexamethason<sup>f</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen</li> <li>• Alternativ Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage in Betracht ziehen</li> <li>• Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen</li> <li>• Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen</li> <li>• Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung</li> </ul>

	<p>oder motorische Befunde<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder</li> </ul> <p>erhöhter Hirndruck/ Hirnödem<sup>d</sup>, mit Anzeichen/ Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder</li> <li>• dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder</li> <li>• Lähmung des VI. Hirnnervs oder</li> <li>• Papillenödem oder</li> <li>• Cushing-Triade</li> </ul>	
--	---	--

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

- Basierend auf der Einstufung der American society for transplantation and cellular therapy (ASTCT) 2019 für ICANS
- Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.
- 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
- Auf keine andere Ursache zurückzuführen
- Für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO nach Dosisverzögerungen, siehe Tabelle 5
- 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 <sup>b</sup>
	Febrile Neutropenie	• Aussetzen der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $1 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt und das Fieber zurückgeht <sup>b</sup>
	Hämoglobin unter 8 g/dl	• Aussetzen der Behandlung, bis das Hämoglobin 8 g/dl oder mehr beträgt <sup>b</sup>
	Thrombozytenzahl unter 25 000/ $\mu$ l Thrombozytenzahl zwischen 25 000/ $\mu$ l und 50 000/ $\mu$ l mit Blutungen	• Aussetzen der Behandlung, bis die Thrombozytenzahl 25 000/ $\mu$ l oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen <sup>b</sup>
Andere*, nicht-hämatologische Nebenwirkungen <sup>a</sup> (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussetzen der Behandlung, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder den Ausgangszustand zurückgeht<sup>b</sup></li> <li>• Dauerhaft absetzen, wenn keine Besserung eintritt</li> </ul>

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, sollte die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 wieder aufgenommen und die Therapie dem Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden (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**

<b>Letzte angewendete Dosis</b>	<b>Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis</b>	<b>Maßnahme</b>
Step-up-Dosis 1(12 mg)	2 Wochen oder weniger (≤ 14 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg); <sup>a</sup> 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) <sup>a</sup>
Step-up-Dosis 2(32 mg)	2 Wochen oder weniger (≤ 14 Tage)	Wiederaufnahme mit 76 mg <sup>a</sup>
	Zwischen 2 und 4 Wochen (15 Tage bis ≤ 28 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg); <sup>a</sup> 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) <sup>a</sup>
Jegliche vollständige Behandlungsdosis (76 mg)	6 Wochen oder weniger (≤ 42 Tage)	Wiederaufnahme mit 76 mg
	Zwischen 6 und 12 Wochen (43 Tage bis ≤ 84 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg); <sup>a</sup> falls gut verträglich, 1 Woche später auf 76 mg erhöhen
	Mehr als 12 Wochen (> 84 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg) <sup>a</sup>

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, sollte 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<sup>2</sup>. 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 sollte 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 sollten die Patienten nach der Verabreichung von ELREXFIO entsprechend überwacht werden. Vor den ersten drei Dosen sollten 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 sollten die Behandlung mit ELREXFIO ausgesetzt und die Patienten umgehend in Bezug auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Ein CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden, und es sollten 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 sollten 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 sollten während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden (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, sollte ELREXFIO ausgesetzt und eine neurologische Beurteilung in Betracht gezogen werden. 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. Auch eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) trat während der Therapie mit ELREXFIO auf.

Eine Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Infektion nicht eingeleitet werden. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit ELREXFIO auf Anzeichen oder Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Je nach dem Schweregrad der Infektion sollte 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 sollte, wie in Tabelle 4 (siehe Abschnitt 4.2) angegeben, ausgesetzt werden. Patienten mit Neutropenie sollten 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 sollten 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 sollte vor Beginn der Behandlung mit ELREXFIO abgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten 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 Bewusstseinsstrübung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten 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 (44,8 %), Ermüdung/ Fatigue (44,3 %), Infektion der oberen Atemwege (38,8 %), Reaktion an der Injektionsstelle (38,3 %), Diarrhö (37,7 %), Pneumonie (37,2 %), Thrombozytopenie (36,1 %), Lymphopenie (30,1 %), Appetit vermindert (26,8 %), Fieber (27,3 %), Ausschlag (26,2 %), Arthralgie (25,1 %), Hypokaliämie (23,0 %), Übelkeit (21,3%) und trockene Haut (21,3 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Pneumonie (30,6 %), Sepsis (15,3 %), CRS (12,6 %), Anämie (5,5 %), Infektion der oberen Atemwege (4,9 %), Harnwegsinfektion (3,3 %), febrile Neutropenie (2,7 %), Dyspnoe (2,2 %) 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 20,3) 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), 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 (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Pneumonie <sup>a</sup>	Sehr häufig	37,2	24,6
	Sepsis <sup>b</sup>	Sehr häufig	18,0	12,6
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	38,8	5,5
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig	12,6	4,4
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie	Sehr häufig	44,8	43,2
	Anämie	Sehr häufig	54,1	42,6
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	36,1	26,2
	Lymphopenie	Sehr häufig	30,1	27,9
	Leukopenie	Sehr häufig	17,5	12,6
	Febrile Neutropenie	Häufig	2,7	2,7
	<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Zytokin- Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	57,9
Hypogammaglobulinämie		Sehr häufig	14,2	2,7
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Appetit vermindert	Sehr häufig	26,8	1,1
	Hypokaliämie	Sehr häufig	23,0	8,7
	Hypophosphatämie	Häufig	6,6	0,5
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Periphere Neuropathie <sup>c</sup>	Sehr häufig	15,8	1,1
	Kopfschmerzen	Sehr häufig	19,1	0
	Immuneffektorzell-asso- ziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	Häufig	3,3	1,1
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe	Sehr häufig	19,1	4,9
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö	Sehr häufig	37,7	1,1
	Übelkeit	Sehr häufig	21,3	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Ausschlag <sup>d</sup>	Sehr häufig	26,2	0
	Trockene Haut	Sehr häufig	21,3	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Arthralgie	Sehr häufig	25,1	1,6
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Reaktion an der Injektionsstelle	Sehr häufig	38,3	0
	Fieber	Sehr häufig	27,3	3,3
	Ermüdung/ Fatigue	Sehr häufig	44,3	6,0
<b>Untersuchungen</b>	Transaminasen erhöht	Sehr häufig	16,9	5,5

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

- Lungenentzündung, Pneumonie durch Hämophilus, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Respiratorisches Synzytialvirus.
- b. Sepsis umfasst Sepsis, Bakteriämie, Bakteriämie im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, medizinproduktbedingte Sepsis, Bakteriämie durch Escherichia, Escherichia-Sepsis, Klebsiella-Sepsis, Sepsis durch Pseudomonas, septischer Schock, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis durch Staphylokokken, Streptokokkensepsis, Urosepsis, Campylobacter-Bakteriämie.
  - c. Periphere Neuropathie umfasst periphere sensorische Neuropathie, Parästhesie, periphere sensomotorische Neuropathie, Dysästhesie, periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Hypästhesie, Neuralgie, Polyneuropathie.
  - d. Ausschlag umfasst Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa generalisiert, Erythem, palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulopapulös, Ausschlag pustulös, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem, Epidermolyse.

### 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 (99,0 %), Hypotonie (21,0 %) und Hypoxie (11,4 %). 33 % 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 getrübbten 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Anzeichen und Symptome

Es liegen keine 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 sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es sollte sofort eine angemessene unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

### Wirkmechanismus

Elranatamab ist ein bispezifischer T-Zell-Antikörper, der CD3 $\epsilon$  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 wurden bei 8,3 % der Teilnehmer Anti-Drug-Antikörpern (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

#### *Rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom*

Die Wirksamkeit der Monotherapie mit ELREXFIO wurde bei Patienten mit rezidiertem 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  $\leq 2$ , einer ausreichenden Knochenmarkfunktion (absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , Thrombozytenzahl  $\geq 25 \times 10^9/l$ , Hämoglobinwert  $\geq 8$  g/dl), Nieren (CrCL  $\geq 30$  ml/min) und Leber (Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT]  $\leq 2,5 \times$  obere Grenze des Normwerts (upper limit of normal [ULN]), Gesamtbilirubin  $\leq 2 \times$  ULN) sowie einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $\geq 40$  % aufgenommen. Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, aktiver Plasmazelleukämie, 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 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  $\geq 75$  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  $\geq 3$  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 beruhen 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) 15,2 (2,4, 24,2) Monate.

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

	<b>Nicht mit einer gegen BCMA gerichteten Therapie vorbehandelte Patienten (pivotal Kohorte A)</b>
	<b>Alle Behandelten (N = 123)</b>
<b>Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95%-KI)</b>	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Stringentes komplettes Ansprechen ( <i>stringent complete response, sCR</i> )	19 (15,4 %)
Komplettes Ansprechen ( <i>complete response, CR</i> )	25 (20,3 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen ( <i>very good partial response, VGPR</i> )	25 (20,3 %)
Partielles Ansprechen ( <i>partial response, PR</i> )	6 (4,9 %)
<b>Rate des vollständigen Ansprechens (sCR+CR), n (%) (95%-KI)</b>	44 (35,8 %) (27,3; 44,9)
<b>Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)</b>	
Anzahl der Responder	75
Median	1,22
Spanne	(0,9; 7,4)
<b>Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR, Monate)</b>	
Anzahl der Responder	75
Median (95%-KI)	NA (NA; NA)
Rate nach 6 Monaten (95%-KI)	89,1 (79,5; 94,4)
Rate nach 9 Monaten (95%-KI)	80,7 (69,5; 88,1)
Rate nach 12 Monaten (95%-KI)	74,3 (62,3; 83,0)
Rate nach 15 Monaten (95%-KI)	70,8 (58,2; 80,2)
<b>MRD-Negativitätsrate<sup>a</sup> bei Patienten mit Erreichen von CR oder sCR und auswertbar für MRD (29 der 44 Patienten, die ein CR/sCR erreichten, waren für die Bewertung der MRD auswertbar)</b>	
n (%)	26 (89,7 %)
95%-KI	(72,7; 97,8)

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 neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens 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  $C_{\text{avg}}$ ,  $C_{\max}$  und  $C_{\text{trough}}$  von Elranatamab sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8. Vorhergesagte pharmakokinetische Parameter von Elranatamab nach der empfohlenen Dosis**

Zeitpunkt	Parameter		
	$C_{\text{avg}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
Ende der wöchentlichen Dosierung (Woche 24)	32,7 (49 %)	33,6 (48 %)	31,2 (50 %)
Steady-State (Dosierung alle zwei Wochen) <sup>a,b</sup>	18,4 (57 %)	20,1 (55 %)	15,9 (64 %)

a. Bei Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung

b. Die Steady-State-Exposition von Elranatamab bei einer Dosierung alle zwei Wochen wird ungefähr in Woche 48 erreicht.

### 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, 69 % (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 ( $60 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2$ ) oder eine mäßige Nierenfunktionsstörung ( $30 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/Min.}/1,73 \text{ m}^2$ ) die Pharmakokinetik von Elranatamab nicht signifikant beeinflusst. Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung (eGFR unter  $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) 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  $1,5 \times \text{ULN}$  und jegliche AST oder Gesamtbilirubin  $\leq \text{ULN}$  und AST  $> \text{ULN}$ ) die Pharmakokinetik von Elranatamab nicht signifikant beeinflussen. Es liegen keine Daten von Patienten mit mäßiger (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $3,0 \times \text{ULN}$ ) vor.

und beliebige AST) und starker Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin  $> 3,0 \times \text{ULN}$  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  
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

2 Jahre.

#### Vorbereitete Spritze

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

### **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 sollte nicht verabreicht werden, wenn sie verfärbt ist oder Partikel enthält.

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

### Hinweise für die Zubereitung

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

ELREXFIO sollte 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**

<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Dosisvolumen</b>
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

Nach dem Anstechen sollten die Durchstechflasche und die Dosierspritze sofort verwendet werden. Wenn die vorbereitete Dosierspritze nicht sofort verwendet wird, kann sie maximal 24 Stunden bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden.

### Entsorgung

Die Durchstechflasche und möglicherweise verbleibender Inhalt sollten 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Service Company BV  
10 Hoge Wei  
1930 Zaventem  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ELREXFIO in Verkehr gebracht wird, alle Patienten/Betreuer, die Elranatamab erwartungsgemäß anwenden werden, Zugang zu einer Patientenkarte haben bzw. eine Patientenkarte erhalten, welche die Patienten über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten behandelt, dass der Patient Elranatamab erhält.

Die Patientenkarte enthält die folgenden Kernaussagen:

- eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS
- eine Erinnerung, dass Patienten sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten und nach Verabreichung der ersten beiden Step-up-Dosen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden sollten
- eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen eines CRS oder ICANS dringend ein Arzt aufzusuchen ist oder ein Notarzt gerufen werden muss
- die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig im</b>
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elranatamab, indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhielten, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der MAH die Ergebnisse der Studie C1071005 vorlegen, einer randomisierten Phase-III-Studie zu Elranatamab als Monotherapie und Elranatamab + Daratumumab versus Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason bei Teilnehmern mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapielinie erhielten, darunter Lenalidomid und ein PI.	Juni 2027
Um die Dauer des Ansprechens und die Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mit mindestens drei vorhergehenden Therapielinien behandelt wurden, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor und ein CD38-Antikörper, weiter zu charakterisieren, wird der MAH den endgültigen Studienbericht der Studie C1071003 vorlegen, einer offenen, multizentrischen, nicht randomisierten Phase-II-Studie zu einer Monotherapie mit Elranatamab bei Teilnehmern mit MM, die refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem CD38-Ak sind.	März 2025

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (44 mg/1,1 ml)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung  
Elranatamab

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumedetat, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche (44 mg/1,1 ml)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zur subkutanen Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1770/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (44 mg/1,1 ml)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ELREXFIO 40 mg/ml zur Injektion  
Elranatamab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

44 mg/1,1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (76 mg/1,9 ml)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung  
Elranatamab

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumedetat, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche (76 mg/1,9 ml)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Nur zur subkutanen Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.  
Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1770/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (76 mg/1,9 ml)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ELREXFIO 40 mg/ml zur Injektion  
Elranatamab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

76 mg/1,9 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung Elranatamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ELREXFIO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor ELREXFIO bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird ELREXFIO angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ELREXFIO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ELREXFIO und wofür wird es angewendet?

ELREXFIO ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Elranatamab enthält. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Art von Knochenmarkkrebs, dem sogenannten multiplen Myelom, angewendet.

Es wird alleine bei Patienten angewendet, deren Krebserkrankung erneut aufgetreten ist (Rezidiv) und die nicht mehr auf vorhergehende Behandlungen ansprechen (refraktäre Erkrankung), wenn sie bereits mindestens drei andere Arten von Behandlungen erhalten hatten und wenn die Krebserkrankung sich seit dem Erhalt der letzten Therapie verschlimmert hat.

#### Wie wirkt ELREXFIO?

ELREXFIO ist ein Antikörper, d. h. eine Art von Protein, welches so entwickelt wurde, dass es bestimmte Ziele in Ihrem Körper erkennt und an diese bindet. ELREXFIO zielt auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ab, das auf Krebszellen des multiplen Myeloms zu finden ist, und auf das Molekül „Cluster of Differentiation 3“ (CD3), das auf T-Lymphozyten, einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen in Ihrem Immunsystem, zu finden ist. Das Arzneimittel wirkt, indem es an diese Zielstrukturen bindet und die Krebs- und T-Zellen damit zusammenbringt. Dies hilft dem Immunsystem dabei, die Krebszellen des multiplen Myeloms zu zerstören.

#### 2. Was sollten Sie beachten, bevor ELREXFIO bei Ihnen angewendet wird?

**ELREXFIO darf bei Ihnen nicht angewendet werden,**

wenn Sie allergisch gegen Elranatamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor ELREXFIO bei Ihnen angewendet wird.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über alle Ihre Erkrankungen, bevor ELREXFIO bei Ihnen angewendet wird, einschließlich kürzlich durchgemachter Infektionen, sofern zutreffend.

### **Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen.**

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben:**

- Anzeichen eines Zustands, der als „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (CRS) bekannt ist. Das CRS ist eine schwerwiegende Immunreaktion mit Symptomen wie zum Beispiel Fieber, Atemnot, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, niedrigem Blutdruck, schnellem Herzschlag, Schwindelgefühl und erhöhten Leberenzymwerten im Blut.
- Auswirkungen auf das Nervensystem. Zu den Symptomen gehören Verwirrtheitsgefühl, verminderte Aufmerksamkeit und/oder Schwierigkeiten beim Sprechen oder Schreiben. Manche dieser Auswirkungen können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die als „Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) bezeichnet wird.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Ermüdung oder Atemnot.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls eines der oben genannten Anzeichen bei Ihnen auftritt.

### **ELREXFIO und Impfstoffe**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor ELREXFIO bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder bei Ihnen eine Impfung geplant ist.

Sie sollten vier Wochen vor Ihrer ersten Dosis ELREXFIO, während der Behandlung mit ELREXFIO und mindestens vier Wochen lang nach dem Ende der Behandlung mit ELREXFIO keine Lebendimpfstoffe erhalten.

### **Tests und Untersuchungen**

**Bevor ELREXFIO bei Ihnen angewendet wird,** überprüft Ihr Arzt Ihr Blutbild und untersucht Sie auf Anzeichen einer Infektion. Wenn bei Ihnen eine Infektion festgestellt wird, wird diese behandelt, bevor Sie mit der Behandlung mit ELREXFIO beginnen. Ihr Arzt wird zudem prüfen, ob Sie schwanger sind oder stillen.

**Während der Behandlung mit ELREXFIO** überwacht Sie Ihr Arzt auf Nebenwirkungen. Es wird auf Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS für je 48 Stunden nach Verabreichung der ersten beiden Dosen geachtet. Ihr Blutbild wird regelmäßig kontrolliert, da die Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann.

### **Kinder und Jugendliche**

ELREXFIO ist nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da nicht bekannt ist, wie das Arzneimittel bei ihnen wirkt.

### **Anwendung von ELREXFIO zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen (z.B., Cyclosporin, Phenytoin, Sirolimus und Warfarin). Dazu gehören auch rezeptfrei erhältliche Arzneimittel und pflanzliche Präparate.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob ELREXFIO Auswirkungen auf ein ungeborenes Kind hat oder in die Muttermilch übergeht.

## Schwangerschaft – Informationen für Frauen

Die Anwendung von ELREXFIO während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie ELREXFIO erhalten, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie schwanger werden könnten, sollte Ihr Arzt vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest bei Ihnen machen.

Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## Empfängnisverhütung

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung und bis 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit ELREXFIO eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

## Stillzeit

Während der Behandlung und bis 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit ELREXFIO sollten Sie nicht stillen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Manche Menschen können sich müde, schwindlig oder verwirrt fühlen, während sie ELREXFIO erhalten. Fahren Sie nicht Auto, benutzen Sie keine Werkzeuge und bedienen Sie keine Maschinen bis mindestens 48 Stunden nach jeder der beiden Step-up-Dosen und bis sich Ihre Symptome bessern oder wie von Ihrem Arzt angeordnet.

## **ELREXFIO enthält Natrium**

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

## **3. Wie wird ELREXFIO angewendet?**

### **Wie viel wird angewendet?**

Sie erhalten ELREXFIO unter der Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes oder medizinischem Fachpersonal. Die empfohlene Dosis ELREXFIO beträgt 76 mg, aber die ersten beiden Dosen sind niedriger.

ELREXFIO wird wie folgt verabreicht:

- Sie erhalten eine erste Step-up-Dosis mit 12 mg an Tag 1 von Woche 1.
- Danach erhalten Sie eine zweite Step-up-Dosis mit 32 mg an Tag 4 von Woche 1.
- Von Woche 2 bis Woche 24 (Tag 1) erhalten Sie die vollständige Behandlungsdosis mit 76 mg einmal wöchentlich, solange Sie einen Nutzen von der Behandlung mit ELREXFIO haben.
- Ab Woche 25 kann Ihr Arzt Ihre Behandlung anpassen auf einmal wöchentlich bis einmal alle zwei Wochen, solange Ihre Krebserkrankung auf die Behandlung mit ELREXFIO anspricht.

Nach jeder der ersten beiden Step-up-Dosen sollten Sie sich 48 Stunden lang in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten, für den Fall, dass es bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommt. Ihr Arzt wird Sie nach jeder der ersten beiden Dosen über einen Zeitraum von 48 Stunden auf Nebenwirkungen überwachen.

### **Wie wird das Arzneimittel angewendet?**

Sie erhalten ELREXFIO stets durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal als Injektion unter die Haut (subkutan). Die Injektion erfolgt in die Bauchgegend oder in den Oberschenkel.

Es kann zu Reaktionen an der Injektionsstelle kommen, wie z. B. Hautrötung, Schmerzen, Schwellung, Bluterguss, Hautausschlag, Juckreiz oder Blutung. Solche Reaktionen sind in der Regel leicht und klingen von selbst ab, ohne dass eine zusätzliche Behandlung erforderlich ist.

#### **Andere Arzneimittel, die während der Behandlung mit ELREXFIO angewendet werden**

Eine Stunde vor jeder der ersten drei Dosen ELREXFIO erhalten Sie Arzneimittel. Diese helfen, das Risiko für Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (siehe Abschnitt 4).

Solche Arzneimittel können sein:

- Arzneimittel zur Verringerung des Risikos von Fieber (z. B. Paracetamol)
- Arzneimittel zur Verringerung des Risikos einer Entzündung (Kortikosteroide)
- Arzneimittel zur Verringerung des Risikos einer allergischen Reaktion (Antihistaminika)

Möglicherweise erhalten Sie diese Arzneimittel auch bei späteren Dosen von ELREXFIO, je nachdem, welche Symptome Sie nach der Behandlung mit ELREXFIO haben.

Je nach den Symptomen, die bei Ihnen auftreten, oder Ihrer Anamnese erhalten Sie möglicherweise auch zusätzliche Arzneimittel.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ELREXFIO erhalten haben, als Sie sollten**

Sie erhalten dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal. Im unwahrscheinlichen Fall, dass Sie zu viel Arzneimittel erhalten haben (eine Überdosis), untersucht Sie Ihr Arzt auf Nebenwirkungen.

#### **Wenn Sie Ihren Termin für die Anwendung von ELREXFIO versäumt haben**

Es ist sehr wichtig, dass Sie zu allen Terminen erscheinen, um sicherzugehen, dass die Behandlung wirkt. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, da diese gravierend sein und zum Tod führen können.

#### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Zytokin-Freisetzungssyndrom, eine schwerwiegende Immunreaktion, die zu Fieber, Atemnot, Schüttelfrost, Schwindelgefühl oder Benommenheit, schnellem Herzschlag und erhöhten Leberenzymen in Ihrem Blut führen kann
- Geringe Anzahl von neutrophilen Granulozyten (einer Art von weißen Blutzellen zur Bekämpfung von Infektionen, Neutropenie)
- Niedrige Konzentration an Antikörpern, den sogenannten „Immunglobulinen“, im Blut (Hypogammaglobulinämie), was die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen kann
- Infektion, die sich durch Fieber, Schüttelfrost, Ermüdung oder Kurzatmigkeit äußern kann

#### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), eine schwerwiegende Immunreaktion, die sich auf Ihr Nervensystem auswirken kann. Einige der Symptome sind:
  - Verwirrtheitsgefühl
  - Verminderte Aufmerksamkeit

- Schwierigkeiten beim Sprechen oder Schreiben

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

### **Weitere Nebenwirkungen**

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Geringe Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- Müdigkeit oder Schwächegefühl
- Nasen- und Racheninfektion (Infektion der oberen Atemwege)
- Reaktionen an oder in der Nähe der Injektionsstelle, einschließlich Rötung der Haut, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen, Blutergüsse, Ausschlag oder Blutungen
- Durchfall
- Lungeninfektion (Pneumonie)
- Geringe Anzahl von Blutplättchen (Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen, Thrombozytopenie)
- Geringe Anzahl von Lymphozyten, einer Art von weißen Blutzellen (Lymphopenie)
- Fieber (Pyrexie)
- Verminderter Appetit
- Hautausschlag
- Trockene Haut
- Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)
- Niedriger Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie)
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Kopfschmerzen
- Atemnot (Dyspnoe)
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Geringe Anzahl weißer Blutzellen (Leukopenie)
- Erhöhte Werte bestimmter Leberenzyme im Blut (erhöhte Transaminasen)
- Nervenschäden in Beinen und/oder Armen, die Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Empfindungsverlust verursachen können (periphere Neuropathie)
- Infektion der für die Speicherung und Ausscheidung von Urin zuständigen Körperorgane (Harnwegsinfektion)

### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Niedriger Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie)
- Geringe Anzahl von Neutrophilen im Blut in Kombination mit Fieber (febrile Neutropenie)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist ELREXFIO aufzubewahren?**

ELREXFIO wird im Krankenhaus oder in der Klinik von Ihrem Arzt aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Karton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die vorbereitete Spritze kann bis zu 24 Stunden lang bei bis zu 30 °C aufbewahrt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbungen oder andere sichtbare Anzeichen einer Nichtverwendbarkeit.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ELREXFIO enthält**

- Der Wirkstoff ist: Elranatamab. ELREXFIO ist in zwei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
  - Eine 1,1-ml-Durchstechflasche enthält 44 mg Elranatamab (40 mg/ml).
  - Eine 1,9-ml-Durchstechflasche enthält 76 mg Elranatamab (40 mg/ml).

Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumedetat, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke (siehe „ELREXFIO enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

### **Wie ELREXFIO aussieht und Inhalt der Packung**

ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung (Injektion) ist eine farblose bis blassbraune Flüssigkeit. ELREXFIO wird in zwei Stärken geliefert. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche aus Glas.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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 schillernde, farblose bis blassbraune Lösung. Die Lösung sollte nicht verabreicht werden, wenn sie verfärbt ist oder Partikel enthält.

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

### Hinweise für die Zubereitung

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

ELREXFIO sollte je nach erforderlicher Dosis gemäß den folgenden Anweisungen (siehe Tabelle 1) 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 1. Hinweise für die Zubereitung von ELREXFIO**

<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Dosisvolumen</b>
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

Nach dem Anstechen sollten die Durchstechflasche und die Dosierspritze sofort verwendet werden. Wenn die vorbereitete Dosierspritze nicht sofort verwendet wird, kann sie maximal 24 Stunden bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden.

### Anweisungen zur Verabreichung

ELREXFIO ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und sollte von Ärzten oder medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

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

ELREXFIO ist zur subkutanen Injektion bestimmt und sollte nicht in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet, geprellt, empfindlich oder hart ist, oder in Bereiche, in denen sich Narben befinden.

### Rückverfolgbarkeit

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

werden.

### Entsorgung

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

#### **ANHANG IV**

### **SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.