Elrexfio®

Pfizer Brasil Ltda.
Solução Injetável
40 mg/mL: 44 mg e 76 mg

ELREXFIO®
elranatamabe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Elrexfio®
Nome genérico: elranatamabe

APRESENTAÇÕES

Elrexfio® 44 mg (40 mg/mL) em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1,1 mL de solução injetável.
Elrexfio® 76 mg (40 mg/mL) em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1,9 mL de solução injetável.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Elrexfio® com 1,1 mL contém o equivalente a 44 mg (40 mg/mL) de elranatamabe.
Cada frasco-ampola de Elrexfio® com 1,9 mL contém o equivalente a 76 mg (40 mg/mL) de elranatamabe.
Excipientes: sacarose, histidina, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, cloridrato de histidina monoidratado e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Elrexfio® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivante ou refratário, que receberam pelo menos três terapias prévias, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38, e que demonstraram progressão da doença na última terapia.

Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia do Estudo de Fase 2 (MagnetismMM-3), com desfechos de taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DdR) (ver item 2. Resultados de Eficácia). A manutenção da aprovação para esta indicação, depende da verificação e descrição do benefício clínico em estudos confirmatórios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

- **Mieloma múltiplo recidivante ou refratário**

A eficácia da monoterapia com Elrexfio® foi avaliada em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário em um estudo aberto, não randomizado, multicêntrico, Fase 2 (MagnetisMM-3). O estudo incluiu pacientes refratários a pelo menos um inibidor de proteossoma (IP), um agente imunomodulador (IMiD) e um anticorpo monoclonal anti-CD38. MagnetisMM-3 incluiu 123 pacientes virgens de terapia prévia direcionada ao BCMA (Coorte A central) e 64 pacientes com anticorpo droga conjugado (ADC) prévio direcionado a BCMA ou terapia de células T de receptor de antígeno quimérico (CAR-T) (Coorte B de apoio). Os pacientes apresentavam doença mensurável pelos critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) na inclusão. O estudo incluiu pacientes com pontuação ECOG ≤2, medula óssea adequada na avaliação inicial (contagem absoluta de neutrófilos ≥1,0 x 10^9/L, contagem de plaquetas ≥25 x 10^9/L, nível de hemoglobina ≥8 g/dL), função renal (CrCL ≥30 mL/min) e hepática (AST e ALT ≤2,5 x LSN, bilirrubina total ≤2 x LSN) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≥40%. Pacientes com transplante de células-tronco dentro de 12 semanas antes da inclusão e infecções ativas foram excluídos do estudo.

Os pacientes elegíveis receberam administração subcutânea de Elrexfio® em doses de aumento gradual de 12 mg no Dia 1 e 32 mg no Dia 4 de tratamento, seguidas pela primeira dose de tratamento completo de Elrexfio® (76 mg) no Dia 8 de tratamento. A partir de então, os pacientes receberam 76 mg uma vez por semana. Após 24 semanas, em pacientes que alcançaram uma categoria de resposta IMWG de PR ou melhor, com respostas persistindo por pelo menos 2 meses, o intervalo da dose foi alterado de semanal para a cada 2 semanas, e de 2 em 2 semanas a 4 em 4 semanas após pelo menos 24 semanas de administração de 76 mg a cada 2 semanas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Entre os 123 pacientes tratados na Coorte A central, a idade mediana foi 68 (faixa de variação: 36 a 89) anos, com 20% dos pacientes ≥75 anos de idade. 44,7% eram do sexo feminino; 58,5% eram brancos, 13,0% asiáticos, 8,9% hispânicos/latinos e 7,3% negros. O estágio da doença (R-ISS) na entrada no estudo foi 22,8% no Estágio I, 55,3% no Estágio II e 15,4% no Estágio III. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até a inclusão foi 72,9 (faixa de variação: 16 a 228) meses. Os pacientes receberam uma mediana de 5 linhas de terapia prévias (faixa de variação: 2 a 22); com 96,0% que haviam recebido ≥3 linhas de terapia prévias. 96,7% eram triplo-refratários e 95,9% refratários à última linha de terapia. 68,3% receberam transplante autólogo de células-tronco e 5,7% receberam transplante alogênico de células-tronco prévio. Citogenética de alto risco [t(4;14), t(14;16) ou del(17p)] estava presente em 25,2% dos pacientes. 31,7% dos pacientes apresentavam doença extramedular [presença de qualquer plasmocitoma (extramedular e/ou paramedular)] com um componente de tecido mole) na avaliação inicial, de acordo com a Revisão Central Cega Independente (BICR).

Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta e na duração da resposta (DDR), conforme avaliados pela BICR com base nos critérios do IMWG. Os resultados de eficácia da Coorte A central são mostrados na Tabela 1. O acompanhamento mediano (faixa de variação) para respondedores foi 27,9 (3,6 - 36,8) meses.

Tabela 1. Resultados de eficácia para MagnetisMM-3 na Coorte A central

	Pacientes virgens de terapia direcionada para BCMA (Coorte A central)
	Todos os tratados (N=123)
Taxa de resposta objetiva (TRO: RCe+RC+RPMB+RP), n (%) (IC de 95%)	75 (61,0%) (51,8, 69,6)
Resposta completa estrita (RCe)	20 (16,3%)
Resposta Completa (RC)	26 (21,1%)
Resposta parcial muito boa (RCMB)	23 (18,7%)
Resposta Parcial (RP)	6 (4,9%)
Taxa de resposta completa (RCe+RC), n (%) (IC de 95%)	46 (37,4%) (28,8, 46,6)
Tempo até a primeira resposta (meses)	
Número de respondedores	75
Mediana	1,22
Faixa de variação	(0,9, 7,4)
Duração da resposta (DDR) (meses)	
Número de respondedores	75
Mediana (IC de 95%)	NE (NE, NE)
Taxa em 6 meses (IC de 95%)	89,1 (79,5, 94,4)
Taxa em 12 meses (IC de 95%)	73,4 (61,4, 82,1)
Taxa em 18 meses (IC de 95%)	68,8 (56,5, 78,3)
Taxa em 24 meses (IC de 95%)	66,9 (54.4, 76.7)
Taxa de negatividade de DRM[a] em pacientes que alcançam RC ou RCe e são avaliáveis para DRM [N=31]	
n (%)	28 (90,3%)
IC de 95% (%)	(74,2, 98,0)

Abreviações: IC = Intervalo de confiança; NA = Não alcançado; NE = Não estimável; DRM = Doença residual mínima.

a. Pelo limiar 10^{-5}, ensaio Next Generation Sequencing clonoSEQ (Adaptive Biotechnologies).

Entre os 64 pacientes tratados na Coorte B de apoio (pacientes expostos a BCMA: ADC direcionada a BCMA e/ou terapia com células CAR-T), a idade mediana foi 67 (faixa de variação: 41 a 84) anos, com 18,8% dos pacientes ≥75 anos de idade. 53,1% eram do sexo feminino; 68,8% eram brancos, 10,9% eram hispânicos/latinos, 3,1% eram negros e 1,6% eram asiáticos. O estágio da doença (R-ISS) na entrada no estudo foi 17,2% no Estágio I, 56,3% no Estágio II e 23,4% no Estágio III. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até a inclusão foi 102,6 (faixa de variação: 23 a 219) meses. Os pacientes receberam uma mediana de 7,5 linhas de terapia prévias (faixa de variação: 3 a 19); 96,9% eram triplo-refratários e 51,6% eram penta-refratários (refratários a pelo menos 2 PIs, 2 IMiDs e 1 anticorpo anti-CD38); 87,5% eram refratários à última linha de terapia. 71,9% e 32,8% receberam terapia prévia com ADC e CAR-T, respectivamente. 82,8% receberam transplante autólogo de células-tronco e 3,1% receberam transplante alogênico de células-tronco prévio. Citogenética de alto risco (t(4;14), t(14;16) ou del(17p)) estava presente em 20,3% dos pacientes. 57,8% dos pacientes apresentavam doença extramedular na avaliação inicial, por BICR.

Os resultados de eficácia na Coorte B de apoio incluem TRO confirmada por BICR de 34,4% (IC de 95%: 22,9, 47,3); 14,1% dos pacientes alcançaram RC ou melhor e 32,8% alcançaram RPMB ou melhor. A TTR mediana foi 1,92 (faixa de variação: 0,92; 6,74) meses. Após um acompanhamento mediano (faixa de variação) de 27,2 (6,4, 29,7) meses nos respondedores, a DDR mediana (meses) não foi alcançada (IC de 95%: 12,0, NE) e a taxa de DDR de Kaplan Meier foi 69,8% (IC de 95%: 44,5, 85,2) nos meses 12 e 24.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Elrexfio® é um anticorpo biespecífico de envolvimento de células T direcionado ao antígeno de maturação de células B (BCMA) que se liga ao BCMA em células plasmáticas, plasmablastos e células de mieloma múltiplo e CD3-epsilon em células T, levando à citólise seletiva das células que expressam BCMA. A atividade

anticancerígena de Elrexfio® envolve o direcionamento terapêutico seletivo e a ativação de células T redirecionadas contra células plasmáticas malignas que expressam BCMA. Elrexfio® ativa células T, causando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, resultando em lise de células do mieloma múltiplo.

Efeitos farmacodinâmicos

- **Relação de resposta à exposição**

As concentrações séricas de citocinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α e IFN-γ) foram medidas antes e depois da administração da dose 1 de aumento gradual, dose 2 de aumento gradual e as primeiras três doses de tratamento completo de Elrexfio®. O tempo da concentração máxima de citocinas geralmente ocorreu durante a administração de aumento gradual e as concentrações continuam a diminuir ao longo do primeiro mês de tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos são apresentados como média geométrica (coeficiente de variação [CV]%) e baseiam-se na administração subcutânea, salvo especificação em contrário.

A $C_{máx}$ e a ASC_{tau} de elranatamabe após a primeira dose subcutânea aumentaram de modo proporcional à dose ao longo da faixa de variação de doses avaliada, via administração SC (~ 6 a 76 mg). A razão mediana de acúmulo após 24 semanas de administração semanal (estado estacionário), em relação à primeira dose subcutânea de elranatamabe 76 mg para $C_{máx}$ e ASC_{tau} foi 6,6 vezes e 11,2 vezes, respectivamente. A $C_{máx}$, C_{vale} e C_{avg} para a dose recomendada de elranatamabe são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos de elranatamabe em indivíduos com mieloma múltiplo recidivante ou refratário

Tempo	Parâmetros		
	C_{avg} (mcg/mL)	**$C_{máx}$ (mcg/mL)**	**C_{vale} (mcg/mL)**
Primeira dose completa de 76 mg	3,1 (94%)	3,8 (94%)	3,3 (102%)
Fim da dose semanal (semana 24)	32,0 (46%)	33,0 (46%)	30,5 (48%)
Estado estacionário (dosagem a cada duas semanas)[a,b]	17,7 (53%)	19,5 (51%)	15,1 (60%)
Estado estacionário (dosagem a cada quatro semanas)[a,c]	8,8 (58%)	11,5 (54%)	5,9 (78%)

a. Em pacientes que obtiveram resposta.
b. A exposição no estado estacionário de elranatamabe a cada duas semanas é aproximada na semana 48.
c. A exposição no estado estacionário de elranatamabe uma vez a cada 4 semanas é aproximada na semana 72.

Absorção

A biodisponibilidade média prevista de elranatamabe foi 56,2% quando administrado via subcutânea. O $T_{máx}$ mediano após a administração SC de elranatamabe entre todos os níveis de dose variou de 3 a 7 dias para as concentrações séricas total e livre.

Distribuição

O volume central médio (coeficiente de variação [CV]%) de distribuição de elrantamabe foi 4,78 L (69%). O volume periférico médio de distribuição de elranatamabe foi de 2,83 L.

Eliminação

A meia-vida média geométrica prevista do elranatamabe é de 22,64% (CV) dias na semana 24 após doses semanais de 76 mg. Com base no modelo farmacocinético populacional, a depuração média prevista de elranatamabe foi de 0,324 L/dia, 100% (CV).

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de elranatamabe para idade (36 a 89 anos), sexo (167 homens, 154 mulheres), raça (193 brancos, 49 asiáticos, 29 negros) e peso corporal (37 a 160 kg).

- **Insuficiência renal**

Não foram realizados estudos formais de elranatanabe em pacientes com insuficiência renal. Os resultados das análises farmacocinéticas populacionais indicam que a insuficiência renal leve (60 mL/min/1,73 m^2 ≤ taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <90 mL/min/1,73 m^2) ou insuficiência renal moderada (30 mL/min/1,73 m^2 ≤TFGe <60 mL/min/1,73 m^2) não influenciaram significativamente a farmacocinética de elranatamabe. Dados limitados estão disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (TFGe menor que 30 mL/min/1,73 m^2).

- **Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos formais de elranatanabe em pacientes com insuficiência hepática. Os resultados das análises farmacocinéticas populacionais indicam que a insuficiência hepática leve (bilirrubina total >1 a 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e qualquer aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina total ≤LSN e AST >LSN) não influenciaram significativamente a farmacocinética de elranatamabe. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3,0 × LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total >3,0 × LSN e qualquer AST).

Dados de segurança pré-clínicos
Carcinogenicidade e mutagenicidade
Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico e genotóxico de elranatamabe.

Toxicologia reprodutiva e fertilidade
Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos de elranatamabe na fertilidade, reprodução e desenvolvimento fetal. Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 13 semanas em macacos-cinomolgos sexualmente maduros, não houve efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos após doses subcutâneas de até 6 mg/kg/semana (aproximadamente 6,5 vezes a dose humana máxima recomendada, com base na exposição ASC) via subcutânea.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Elrexfio® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à elranatamabe ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de liberação de citocinas (CRS)
A CRS, incluindo reações potencialmente fatais ou fatais, pode ocorrer em pacientes tratados com Elrexfio®.

Os sinais e sintomas clínicos da CRS podem incluir, mas não estão limitados à, febre, hipóxia, calafrios, hipotensão, taquicardia, cefaleia e elevação das enzimas hepáticas. (vide item 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico caso ocorram sinais ou sintomas de CRS.

A terapia deve ser iniciada de acordo com o esquema de administração de aumento gradual de Elrexfio® para reduzir o risco de CRS, e os pacientes devem ser monitorados após a administração de Elrexfio® de acordo com isso. Medicamentos pré-tratamento devem ser administrados antes das três primeiras doses de Elrexfio® no esquema de administração para reduzir o risco de CRS (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Manejo da síndrome de liberação de citocinas
Ao primeiro sinal de CRS, Elrexfio® deve ser suspenso e os pacientes devem ser imediatamente avaliados para hospitalização. A CRS deve ser manejada de acordo com as recomendações da Tabela 3 e um manejo adicional deve ser considerado de acordo com as diretrizes institucionais locais (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Toxicidades neurológicas, incluindo ICANS
Toxicidades neurológicas sérias ou potencialmente fatais, incluindo ICANS, podem ocorrer após o tratamento com Elrexfio® (vide item 9. Reações Adversas).

Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de toxicidades neurológicas durante o tratamento com Elrexfio®.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico caso ocorram sinais ou sintomas de toxicidade neurológica.

Devido ao potencial para ICANS, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante o esquema de administração de aumento gradual de Elrexfio® e por 48 horas após concluir cada uma das 2 doses de aumento gradual dentro do esquema de administração de Elrexfio®, e no caso de novo início de quaisquer sintomas neurológicos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções – Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas).

- **Manejo de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS**

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, Elrexfio® deve ser suspenso e os pacientes devem ser imediatamente avaliados e tratados com base na gravidade. O manejo geral para a toxicidade neurológica (por exemplo, ICANS) está resumido na Tabela 4 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Infecções
Infecções graves, potencialmente fatais ou fatais, incluindo infecções oportunistas, foram relatadas em pacientes tratados com Elrexfio® (vide item 9. Reações Adversas). Foi relatada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante a terapia com Elrexfio®.

O tratamento com Elrexfio® não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento com Elrexfio® e tratados adequadamente. Elrexfio® deve ser suspenso com base na gravidade, conforme indicado na Tabela 5 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Antimicrobianos e antivirais profiláticos devem ser administrados de acordo com as diretrizes institucionais locais. O tratamento com imunoglobulina subcutânea ou intravenosa (IVIG) deve ser considerado, conforme apropriado.

Neutropenia
Neutropenia e neutropenia febril foram relatadas em pacientes tratados com Elrexfio® (vide item 9. Reações Adversas).

As contagens completas de células sanguíneas devem ser monitoradas na avaliação inicial e periodicamente durante o tratamento. A terapia de apoio deve ser fornecida de acordo com as diretrizes da instituição local. Os pacientes com neutropenia devem ser monitorados quanto a sinais de infecção.

O tratamento com Elrexfio® deve ser suspenso conforme indicado na Tabela 5 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Hipogamaglobulinemia
Hipogamaglobulinemia foi relatada em pacientes tratados com Elrexfio® (vide item 9. Reações Adversas).

Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorados durante o tratamento com Elrexfio®. A terapia subcutânea ou intravenosa ou imunoglobulina (IVIG) deve ser considerada se os níveis de IgG caírem abaixo de 400 mg/dL e os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes institucionais locais, incluindo precauções contra infecções e profilaxia antimicrobiana.

Uso concomitante de vacinas virais vivas
A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Elrexfio® não foi estudada. A vacinação com vacinas virais vivas não é recomendada dentro de 4 semanas antes da primeira dose de Elrexfio® e durante o tratamento com Elrexfio®.

Fertilidade, gravidez e lactação
Mulheres com capacidade de engravidar/Contracepção em homens e mulheres
Mulheres com capacidade de engravidar devem usar contracepção efetiva durante o tratamento com Elrexfio® e por 4 meses após a última dose.

Gravidez

Não há dados em humanos ou animais para avaliar o risco do uso de elranatamabe durante a gravidez. Sabe-se que a imunoglobulina humana (IgG) atravessa a placenta após o primeiro trimestre da gravidez. Com base no mecanismo de ação, elranatamabe pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas e, portanto, Elrexfio® não é recomendado para uso durante a gravidez.

Elrexfio® está associado à hipogamaglobulinemia e, portanto, a avaliação dos níveis de imunoglobulina em recém-nascidos de mães tratadas com Elrexfio® deve ser considerada.

O estado de gravidez de mulheres com capacidade de engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Elrexfio®.

Elrexfio® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Não se sabe se elranatamabe é excretado no leite humano ou animal, afeta os lactentes amamentados ou afeta a produção de leite. As IgGs humanas são conhecidas por serem excretadas no leite materno. Não pode ser excluído um risco para a criança amamentada e, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Elrexfio® e por 4 meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade
Não há dados sobre o efeito de elranatamabe na fertilidade humana. Os efeitos de elranatamabe na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos com animais.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
Elrexfio® pode ter grande influência na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Devido ao potencial para ICANS, os pacientes que recebem Elrexfio® estão em risco de nível de consciência deprimido (vide item 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser instruídos a abster-se de dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas após concluir cada uma das 2 doses de aumento gradual dentro do esquema de administração de Elrexfio®, e no caso de novo início de toxicidade neurológica até a resolução de qualquer sintoma neurológico (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação foi realizado com Elrexfio®.
A liberação inicial de citocinas associada ao início de Elrexfio® pode suprimir as enzimas do citocromo P450 (CYP). É esperado que o risco mais alto de interação ocorra durante e até 14 dias depois do esquema de administração de aumento gradual para Elrexfio® bem como durante e até 14 dias após a CRS. Durante esse período, a toxicidade ou as concentrações do medicamento (por exemplo, ciclosporina) devem ser monitoradas em pacientes que estão recebendo concomitantemente substratos sensíveis de CYP com um índice terapêutico restrito. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Elrexfio® deve ser armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C). Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.
Pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Do ponto de vista físico-químico, a estabilidade em uso para frascos abertos foi demonstrada por 9 dias entre 2°C e 8ºC.
Do ponto de vista físico-químico, a estabilidade em uso para seringas preparadas foi demonstrada por 7 dias entre 2°C e 8°C e por 24 horas entre 2°C e 30°C. Quanto ao aspecto microbiológico, o produto deve ser usado

imediatamente. Se não usado imediatamente, a responsabilidade é do profissional de saúde que manipulará o medicamento e a solução de administração preparada não deve ser armazenada por mais de 4 dias entre 2°C e 8ºC após a perfuração inicial do frasco.
Elrexfio® está disponível como um frasco-ampola de dose única. Qualquer solução remanescente no frasco-ampola deve ser descartada após a retirada única.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas: solução líquida transparente a ligeiramente opalescente, incolor a acastanhada pálida, com um pH de 5,8 e osmolaridade de aproximadamente 301 mOsm/L (solução para injeção de 40 mg/mL).

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Elrexfio® deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento de mieloma múltiplo.

Elrexfio® deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequadamente treinado e equipamento médico adequado para manejar reações graves, incluindo síndrome de liberação de citocinas (CRS) e síndrome de neurotoxicidade associada a células imunes efetoras (ICANS) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Posologia

- **Esquema de administração recomendado**

O esquema de administração recomendado para Elrexfio® é fornecido na Tabela 3. As doses recomendadas de Elrexfio® por injeção subcutânea (SC) são doses de aumento gradual de 12 mg no Dia 1 e 32 mg no Dia 4, seguidas por uma dose de tratamento completo de 76 mg semanalmente, da Semana 2 até a Semana 24.

Para pacientes que receberam pelo menos 24 semanas de tratamento com Elrexfio® e alcançaram uma resposta, o intervalo entre as doses deve ser transferido para um esquema a cada duas semanas. Para pacientes que receberam pelo menos 24 semanas de tratamento com Elrexfio® no esquema a cada duas semanas, o intervalo de dose deve mudar para um esquema a cada quatro semanas.

O tratamento com Elrexfio® deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Medicamentos pré-tratamento devem ser administrados antes das três primeiras doses de Elrexfio® no esquema de administração, que inclui a dose 1 de aumento gradual (12 mg), a dose 2 de aumento gradual (32 mg) e a primeira dose de tratamento completo (76 mg), conforme descrito na Tabela 3 (consulte abaixo).

Elrexfio® deve ser administrado por via subcutânea de acordo com o esquema de administração com aumento gradual na Tabela 3 para reduzir a incidência e a gravidade da CRS e da ICANS. Devido ao risco de CRS e ICANS, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas por 48 horas após a administração de cada uma das 2 doses de aumento gradual dentro do esquema de administração do Elrexfio®, e instruídos a permanecer perto de uma unidade de saúde (vide item 5. Advertências e Precauções).

Tabela 3. Esquema de administração de Elrexfio®

Esquema de dosagem	Semana/dia	Dose	
Administração de aumento gradual[a,b]	Semana 1: Dia 1	Dose 1 de aumento gradual	12 mg SC
	Semana 1: Dia 4	Dose 2 de aumento gradual	32 mg SC
Administração semanal[a,c,d]	Semana 2-24: Dia 1	Dose de tratamento completo	76 mg SC uma vez por semana
Administração a cada 2 semanas[d,e]	Semana 25-48: Dia 1	Dose de tratamento completo	76 mg SC uma vez a cada duas semanas

Administração a cada 4 semanas[d,f]	Semana 49 em diante: Dia 1	Dose de tratamento completo	76 mg SC uma vez a cada quatro semanas

Abreviações: SC = subcutânea.

a. Medicamentos pré-tratamento devem ser administrados antes das três primeiras doses de Elrexfio®.
b. Um mínimo de 2 dias deve ser mantido entre a dose 1 de aumento gradual (12 mg) e a dose 2 de aumento gradual (32 mg).
c. Um mínimo de 3 dias deve ser mantido entre a dose 2 de aumento gradual (32 mg) e a primeira dose de tratamento completo (76 mg).
d. Um mínimo de 6 dias deve ser mantido entre as doses.
e. Para os pacientes que alcançaram uma resposta.
f. Para pacientes que receberam pelo menos 24 semanas de tratamento no esquema a cada duas semanas.

Observação: Consulte a Tabela 4 para recomendações sobre como reiniciar Elrexfio® após atrasos na dose.

- **Doses esquecidas**

Se uma dose de Elrexfio® for perdida, deverá ser administrada assim que possível, e o esquema de administração deverá ser ajustado conforme necessário para manter o intervalo entre as doses (consulte a Tabela 3).

- **Medicamentos pré-tratamento recomendados**

Os seguintes medicamentos pré-tratamento devem ser administrados aproximadamente 1 hora antes das três primeiras doses de Elrexfio® no esquema de administração, que inclui a dose 1 de aumento gradual, a dose 2 de aumento gradual e a primeira dose de tratamento completo, conforme descrito na Tabela 3, para reduzir o risco de CRS (vide item 5. Advertências Precauções):

- paracetamol 500 mg via oral (ou equivalente)
- dexametasona 20 mg via oral ou intravenosa (ou equivalente)
- difenidramina 25 mg via oral (ou equivalente)

Reiniciar Elrexfio® após atraso na dose

Se uma dose de Elrexfio® for atrasada, a terapia deverá ser reiniciada com base nas recomendações listadas na Tabela 4, e o Elrexfio® reiniciado de acordo com o esquema de administração (consulte a Tabela 3). Medicamentos pré-tratamento devem ser administrados conforme indicado na Tabela 4.

Tabela 4. Recomendações para reiniciar a terapia com Elrexfio® após atraso na dose

Última dose administrada	Duração do atraso desde a última dose administrada	Ação
Dose 1 de aumento gradual (12 mg)	2 semanas ou menos (≤14 dias)	Reinicie Elrexfio® na Dose 2 de aumento gradual (32 mg).[a] Se tolerado, aumente para 76 mg 4 dias depois.
	Mais de 2 semanas (>14 dias)	Reinicie o esquema de aumento gradual de Elrexfio® na Dose 1 de aumento gradual (12 mg).[a]
Dose 2 de aumento gradual (32 mg)	2 semanas ou menos (≤14 dias)	Reinicie Elrexfio® em 76 mg.[a]
	Mais de 2 semanas a igual a 4 semanas ou menos (15 dias a ≤28 dias)	Reinicie Elrexfio® na Dose 2 de aumento gradual (32 mg).[a] Se tolerado, aumente para 76 mg 1 semana depois.
	Mais de 4 semanas (>28 dias)	Reinicie o esquema de aumento gradual de Elrexfio® na Dose 1 de aumento gradual (12 mg).[a]
Qualquer dose de tratamento completo (76 mg)	12 semanas ou menos (≤84 dias)	Reinicie Elrexfio® com 76 mg.
	Mais de 12 semanas (>84 dias)	Reinicie o esquema de aumento gradual de Elrexfio® na Dose 1 de aumento gradual (12 mg).[a] Se tolerado, aumente para 76 mg 1 semana depois.

a. Medicamentos pré-tratamento devem ser administrados antes da dose de Elrexfio®.

Modificações de dose para Elrexfio®
Não são recomendadas reduções de dose de Elrexfio®.

Atrasos na dose podem ser exigidos para manejar as toxicidades relacionadas ao Elrexfio® (vide item 5. Advertências e Precauções). As recomendações para reiniciar Elrexfio® após um atraso na dose são fornecidas na Tabela 4.

Consulte as Tabelas 5 e 6 para as ações recomendadas para as reações adversas de CRS e ICANS, respectivamente. Consulte a Tabela 7 para as ações recomendadas para outras reações adversas após a administração de Elrexfio®.

Síndrome de liberação de citocinas (CRS)
A CRS deve ser identificada com base na apresentação clínica (vide item 5. Advertências e Precauções). Os pacientes devem ser avaliados e tratados para outras causas de febre, hipóxia e hipotensão. A terapia de suporte para CRS (incluindo, mas não se limitando a, agentes antipiréticos, suporte de fluidos intravenosos, vasopressores, inibidores do receptor de IL-6 ou IL-6, oxigênio suplementar, etc.) deve ser administrada conforme apropriado. Devem ser considerados exames laboratoriais para monitorar a coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, bem como função pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 5. Recomendações para manejo da CRS

Grau[a]	**Sintomas apresentados**	**Ações**
Grau 1	Temperatura ≥38 °C[b]	• Suspender Elrexfio® até resolução da CRS[c].
Grau 2	Temperatura ≥38 °C com: • Hipotensão responsiva a fluidos e sem exigir vasopressores e/ou • Exigência de oxigênio de cânula nasal de baixo fluxo[d] ou respiração de apoio	• Suspender Elrexfio® até resolução da CRS[c]. • Monitorar os pacientes diariamente por 48 horas após a próxima dose de Elrexfio®. Instruir os pacientes a permanecerem perto de uma unidade de saúde.
Grau 3 (Primeira ocorrência)	Temperatura ≥38 °C com: • Hipotensão exigindo um vasopressor com ou sem vasopressina e/ou • Exigência de oxigênio de cânula nasal de alto fluxo[d], máscara facial, máscara sem reinalação ou máscara de Venturi	• Suspender Elrexfio® até resolução da CRS[c]. • Fornecer terapia de apoio, que pode incluir cuidados intensivos. • Monitorar os pacientes diariamente por 48 horas após a próxima dose de Elrexfio®. Instruir os pacientes a permanecerem perto de uma unidade de saúde. • Administrar medicamentos de pré-tratamento antes da próxima dose de Elrexfio®.
Grau 3 (Recorrente)	Temperatura ≥38 °C com: • Hipotensão exigindo um vasopressor com ou sem vasopressina e/ou • Exigência de oxigênio de cânula nasal de alto fluxo[d], máscara facial, máscara sem reinalação ou máscara de Venturi	• Descontinuar permanentemente a terapia com Elrexfio®. • Fornecer terapia de apoio, que pode incluir cuidados intensivos.
Grau 4	Temperatura ≥38 °C com: • Hipotensão exigindo múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina) e/ou Exigência de oxigênio de pressão positiva (por exemplo, pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP], pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis [BiPAP], intubação e ventilação mecânica)	• Descontinuar permanentemente a terapia com Elrexfio®. • Fornecer terapia de apoio, que pode incluir cuidados intensivos.

Tabela 5. Recomendações para manejo da CRS

a. Com base na classificação de 2019 da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) referente à CRS.
b. Atribuído à CRS. A febre nem sempre pode estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipóxia, pois pode ser mascarada por intervenções como antipiréticos ou terapia anticitocina.
c. Consulte a Tabela 4 para recomendações sobre como reiniciar Elrexfio® após atrasos na dose.
d. A cânula nasal de baixo fluxo é ≤6 L/min e a cânula nasal de alto fluxo é >6 L/min.

Toxicidades neurológicas, incluindo ICANS

Outras causas de sintomas neurológicos devem ser descartadas. Os pacientes devem ser imediatamente avaliados e tratados com base na gravidade. Deve ser fornecida terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos, para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais.

Tabela 6. Recomendações para manejo da ICANS

Grau[a]	Sintomas apresentados[b]	Ações
Grau 1	Pontuação ICE 7-9[c] Ou nível de consciência deprimido[d]: acorda espontaneamente.	• Suspender Elrexfio® até resolução da ICANS.[e] • Monitorar os sintomas neurológicos e considerar consulta a um neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia de convulsões.
Grau 2	Pontuação ICE 3-6[c] Ou nível de consciência deprimido[d]: acorda com a voz.	• Suspender Elrexfio® até resolução da ICANS.[e] • Administrar dexametasona[f] 10 mg via intravenosa a cada 6 horas. Continuar o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, em seguida, reduzir gradualmente. • Monitorar os sintomas neurológicos e considerar consulta a um neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia de convulsões. • Monitorar os pacientes diariamente por 48 horas após a próxima dose de Elrexfio® [e]. Instruir os pacientes a permanecerem perto de uma unidade de saúde.
Grau 3 (Primeira ocorrência)	Pontuação ICE 0-2[c] Ou nível de consciência deprimido[d]: acorda apenas com estímulo tátil, ou convulsões[d], que podem ser: • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou • convulsões não convulsivas em eletroencefalograma (EEG) que se resolvem com	• Suspender Elrexfio® até resolução da ICANS[e]. • Administrar dexametasona[f] 10 mg via intravenosa a cada 6 horas. Continuar o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, em seguida, reduzir gradualmente. • Monitorar os sintomas neurológicos e considerar consulta a um neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais.

	intervenção, ou pressão intracraniana aumentada: edema focal/local na neuroimagem[d]	• Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia de convulsões. • Fornecer terapia de apoio, que pode incluir cuidados intensivos. • Monitorar os pacientes diariamente por 48 horas após a próxima dose de Elrexfio® [e]. Instruir os pacientes a permanecerem perto de uma unidade de saúde.
Grau 3 (Recorrente)	Pontuação ICE 0-2[c] Ou nível de consciência deprimido[d]: acorda apenas com estímulo tátil, ou convulsões[d], que podem ser: • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou • convulsões não convulsivas em eletroencefalograma (EEG) que se resolvem com intervenção, ou pressão intracraniana aumentada: edema focal/local na neuroimagem[d]	• Descontinuar Elrexfio® permanentemente. • Administrar dexametasona[f] 10 mg via intravenosa a cada 6 horas. Continuar o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, em seguida, reduzir gradualmente. • Monitorar os sintomas neurológicos e considerar consulta a um neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia de convulsões. • Fornecer terapia de apoio, que pode incluir cuidados intensivos.
Grau 4	Pontuação ICE 0[c] Ou nível de consciência deprimido[d], que pode ser: • paciente não acorda ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para acordar, ou • estupor ou coma, ou convulsões[d], que podem ser: • convulsão prolongada potencialmente fatal (>5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao valor inicial entre os episódios, ou achados motores[d]: • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, ou aumento da pressão intracraniana/edema cerebral[d], com sinais/sintomas como: • edema cerebral difuso na neuroimagem, ou	• Descontinuar Elrexfio® permanentemente. • Administrar dexametasona[f] 10 mg via intravenosa a cada 6 horas. Continuar o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, em seguida, reduzir gradualmente. • Como alternativa, considerar a administração de metilprednisolona 1000 mg por dia via intravenosa por 3 dias. • Monitorar os sintomas neurológicos e considerar consulta a um neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (por exemplo, levetiracetam) para profilaxia de convulsões. • Fornecer terapia de apoio, que pode incluir cuidados intensivos.

	• postura descerebrada ou decorticada, ou • paralisia do nervo craniano VI, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing	

a. Com base na classificação de 2019 da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) referente à ICANS.
b. O manejo é determinado pelo evento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.
c. Se for possível acordar o paciente e for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Associada a Células Imunes Efetoras (EEI), avaliar:
Orientação (orientado para ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomear (nomear 3 objetos, por exemplo, apontar para um relógio, caneta, botão = 3 pontos); Seguir comandos (por exemplo, "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e estique a língua" = 1 ponto); Escrever (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contagem regressiva desde 100 de dez em dez = 1 ponto). Se for impossível acordar o paciente e for incapaz de realizar a Avaliação EEI (ICANS Grau 4) = 0 pontos.
d. Não atribuível a qualquer outra causa.
e. Consulte a Tabela 4 para recomendações sobre como reiniciar Elrexfio® após atrasos na dose.
f. Todas as referências à administração de dexametasona se referem a dexametasona ou medicamentos equivalentes.

Tabela 7. Modificações de dose recomendadas para outras reações adversas

Reações adversas	Gravidade	Ações
Reações adversas hematológicas (vide item 9. Reações Adversas)	Contagem absoluta de neutrófilos menor que 0,5 x 10^9/L	• Suspender Elrexfio® até que a contagem absoluta de neutrófilos seja 0,5 x 10^9/L ou mais alta.[b]
	Neutropenia febril	• Suspender Elrexfio® até que a contagem absoluta de neutrófilos seja 1 x 10^9/L ou mais alta e a febre se resolva.[b]
	Hemoglobina menor que 8 g/dL	• Suspender Elrexfio® até que a hemoglobina seja 8 g/dL ou mais alta.[b]
	Contagem de plaquetas menor que 25.000/mcL Contagem de plaquetas entre 25.000/mcL e 50.000/mcL com sangramento	• Suspender Elrexfio® até que a contagem de plaquetas seja 25.000/mcL ou mais alta, sem evidência de sangramento.[b]
Outras reações adversas não hematológicas[a] (vide item 9. Reações Adversas)	Grau 3 ou 4	• Suspender Elrexfio® até recuperação para Grau 1 ou menor ou o valor da avaliação inicial.[b] • Descontinuar permanentemente se a recuperação não ocorrer.

a. Com base nos Critérios de terminologia comum para eventos adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE), versão 5.0.
b. Consulte a Tabela 4 para recomendações sobre como reiniciar Elrexfio® após atrasos na dose (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Populações especiais

- **Idosos (65 anos de idade ou mais)**

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e Propriedades Farmacocinéticas).

- **Insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Elrexfio® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é exigido para insuficiência hepática leve. Os efeitos da insuficiência hepática moderada a grave na farmacocinética de elranatamabe não foram estudados (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **População pediátrica**

Não há uso relevante de Elrexfio® na população pediátrica (abaixo de 18 anos de idade) para o tratamento de mieloma.

Método de administração
Elrexfio® destina-se apenas para injeção subcutânea.

O tamanho da agulha para administração do medicamento deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Para instruções sobre o manuseio do medicamento antes da administração, vide item abaixo.

Precauções especiais para descarte e manuseio
Elrexfio® destina-se ao uso subcutâneo apenas por um profissional de saúde.

Elrexfio® deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequado e equipamento médico adequado para manejar reações graves, incluindo CRS e toxicidade neurológica, incluindo ICANS (vide item 5. Advertências e Precauções).

O frasco-ampola de Elrexfio® 76 mg/1,9 mL (40 mg/mL) e o frasco-ampola de 44 mg/1,1 mL (40 mg/mL) são fornecidos como solução pronta para uso, que não precisa de diluição antes da administração.

Elrexfio® é uma solução líquida transparente a ligeiramente opalescente, incolor a acastanhada pálida. Elrexfio® deve ser inspecionado visualmente para detectar matéria particulada e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. A solução não deverá ser administrada se estiver descolorida ou contiver material particulado.

Técnica asséptica deve ser usada para preparar e administrar Elrexfio®.

Instruções de preparação
Os frascos-ampola de Elrexfio® são de dose única e não contêm conservantes.

Elrexfio® deve ser preparado seguindo as instruções abaixo (consulte a Tabela 8), dependendo da dose exigida. É sugerido usar um frasco-ampola de dose única de 44 mg/1,1 mL (40 mg/mL) para a dose 1 de aumento gradual ou a dose 2 de aumento gradual.

Tabela 8. Instruções de preparação para Elrexfio®

Dose exigida	Volume da dose
76 mg (dose de tratamento completo)	1,9 mL
32 mg (dose 2 de aumento gradual)	0,8 mL
12 mg (dose 1 de aumento gradual)	0,3 mL

Do ponto de vista físico-químico, a estabilidade em uso para frascos abertos foi demonstrada por 9 dias entre 2 e 8°C e a estabilidade em uso para seringas preparadas foi demonstrada por 7 dias entre 2°C e 8°C e por 24 horas entre 2°C e 30°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não usado imediatamente, a solução de administração preparada não deve ser armazenada por mais de 4 dias entre 2°C e 8°C após a perfuração inicial do frasco.
Elrexfio® está disponível como um frasco-ampola de dose única. Qualquer solução remanescente no frasco-ampola deve ser descartada após a retirada única.

Instruções de administração
Elrexfio® deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose exigida de Elrexfio® deve ser injetada no tecido subcutâneo do abdômen (local de injeção preferencial). Como alternativa, Elrexfio® pode ser injetado no tecido subcutâneo em outros locais (por exemplo, coxa).

Compatibilidade
Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

Descarte
O frasco-ampola e qualquer conteúdo remanescente após a retirada de uma dose única devem ser descartados. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
A segurança de Elrexfio® foi avaliada no MagnetisMM-3 (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas), que incluiu 183 pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam o esquema de administração recomendado de Elrexfio®. A duração mediana do tratamento com Elrexfio® foi 4,1 (faixa de variação: 0,03 a 14,9) meses.

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau nos pacientes foram: CRS (57,9%), anemia (53,6%), neutropenia (44,3%), fadiga (42,6%), reação no local da injeção (37,2%), diarreia (35,5%), infecção do trato respiratório superior (34,4%), trombocitopenia (35,0%), pneumonia (31,7%), linfopenia (29,5%), diminuição do apetite (26,2%), erupção cutânea (25,7%), artralgia (21,9%), náusea (21,3%), hipocalemia (21,3%), pirexia (21,3%) e pele seca (20,8%).

Reações adversas sérias foram relatadas em 57,9% dos pacientes que receberam Elrexfio®, incluindo pneumonia (25,1%), sepse (13,1%), CRS (12,6%), anemia (5,5%), infecção das vias aéreas superiores (4,4%), infecção do trato urinário (3,3%), dispneia (2,2%), pirexia (2,2%), e neutropenia febril (2,2%).

Lista tabulada de reações adversas

Tabela 9. Reaçoes Adversas ao Medicamento (RAMs) por classe de sistema de órgãos e pela categoria de frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de seriedade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos (SOC)

RAMs em pacientes adultos com mieloma múltiplo (N=183) que receberam o esquema de administração recomendado de Elrexfio®.

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1000 a <1/100
Infecções e infestações	Pneumonia[a] Sepse[b] Infecção das vias respiratórias superiores[c] Infecção do trato urinário[d]	Infecção por citomegalovírus[e]	Leucoencefalopatia multifocal progressiva[t]
Distúrbio do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia[f] Anemia[g] Trombocitopenia[h] Linfopenia[i] Leucopenia[j]	Neutropenia febril	
Distúrbios do sistema imune	Síndrome de liberação de citocinas Hipogamaglobulinemia[k]		
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite Hipocalemia	Hipofosfatemia	
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica[l] Cefaleia	Síndrome de neurotoxicidade associada	

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1000 a <1/100
		a células imunes efetoras	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia[m]		
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Náusea		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea[n] Pele seca[o]		
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia[p]		
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reação no local da injeção[q] Pirexia Fadiga[r]		
Investigações	Transaminases aumentadas[s]		

Os eventos adversos são codificados usando MedDRA versão 25.0.

a. Pneumonia inclui pneumonia, pneumonia por COVID-19, aspergilose broncopulmonar, infecção das vias aéreas inferiores, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia fúngica, pneumonia por influenza, pneumonia pseudomonal, pneumonia viral.

b. Sepse inclui sepse, bacteremia, bacteremia relacionada ao dispositivo, sepse relacionada ao dispositivo, bacteremia por escherichia, sepse por escherichia, sepse por klebsiella, sepse por pseudomonas, choque séptico, bacteremia estafilocócica, sepse estafilocócica, sepse estreptocócica, urossepse.

c. Infecção das vias aéreas superiores inclui infecção das vias aéreas superiores, sinusite, sinusite aguda, faringite, rinite, infecção por rinovírus, infecção viral das vias aéreas superiores, bronquite viral, sinusite crônica, nasofaringite, sinusite bacteriana, bronquite, infecção viral das vias aéreas.

d. Infecção do trato urinário inclui infecção do trato urinário, cistite, infecção bacteriana do trato urinário, infecção do trato urinário por escherichia, infecção enterocócica do trato urinário.

e. Infecção por citomegalovírus inclui reativação de infecção por citomegalovírus, infecção por citomegalovírus, viremia por citomegalovírus.

f. Neutropenia inclui neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da porcentagem de neutrófilos, neutropenia cíclica, agranulocitose, granulocitopenia, diminuição da contagem de granulócitos.

g. Anemia inclui anemia, diminuição de hemoglobina, diminuição da contagem de eritrócitos, diminuição de hematócritos, anemia normocrômica, anemia normocítica, anemia normocítica normocrômica, aplasia de eritrócitos puros.

h. Trombocitopenia inclui trombocitopenia, diminuição da contagem de plaquetas.

i. Linfopenia inclui linfopenia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da porcentagem de linfócitos, diminuição de linfócitos CD4, diminuição da porcentagem de linfócitos CD4, diminuição de linfócitos CD8, diminuição da porcentagem de linfócitos CD8.

j. Leucopenia inclui leucopenia, diminuição da contagem de leucócitos.

k. Hipogamaglobulinemia inclui participantes com eventos adversos de diminuição de imunoglobulina G sérica, hipogamaglobulinemia e diminuição de imunoglobulinas.

l. Neuropatia periférica inclui neuropatia sensitiva periférica, parestesia, neuropatia sensitivomotora periférica, disestesia, neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, síndrome de guillain-barré, hipoestesia, neuralgia, polineuropatia.

m. Dispneia inclui dispneia, dispneia por esforço, desconforto respiratório.

n. Erupção cutânea inclui dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizada, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular, exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento.

o. Pele seca inclui pele seca, esfoliação da pele.

p. Artralgia inclui artralgia, dor em extremidade.

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1000 a <1/100

q. Reação no local da injeção inclui reação no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, endurecimento no local da injeção, dor no local da injeção, urticária no local da injeção, secura no local da injeção, hemorragia no local da injeção, inflamação no local da injeção.
r. Fadiga inclui fadiga, astenia, mal-estar.
s. Aumento de transaminases inclui aumento de alanina-aminotransferase e aumento de aspartato aminotransferase.
t. Leucoencefalopatia multifocal progressiva codificada usando MedDRA versão 27.1, e sua frequência foi calculada com base na data de corte de dados de 10 de setembro de 2024.

Descrição das reações adversas selecionadas

- **Síndrome de liberação de citocinas (CRS)**

A CRS ocorreu em 57,9% dos pacientes que receberam Elrexfio® no esquema de administração recomendado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar), com CRS Grau 1 em 43,7% dos pacientes, CRS Grau 2 em 13,7% dos pacientes e CRS Grau 3 em 0,5% dos pacientes. A maioria dos pacientes apresentou CRS após a primeira dose de aumento gradual (43,2%) ou a segunda dose de aumento gradual (19,1%), com 7,1% dos pacientes apresentando CRS após a primeira dose de tratamento completo e 1,6% dos pacientes após uma dose subsequente. A CRS recorrente ocorreu em 13,1% dos pacientes. O tempo mediano até o início da CRS foi 2 (faixa de variação: 1 a 9) dias após a dose mais recente, com uma duração mediana de 2 (faixa de variação: 1 a 19) dias.

Entre os pacientes que desenvolveram CRS, os sintomas associados incluíram febre (99,0%), hipóxia (11,4%) e hipotensão (21,0%). Entre os pacientes que receberam Elrexfio® no esquema de dose recomendada, 19,1% receberam tocilizumabe (ou siltuximabe) e 8,7% receberam corticosteroides para tratamento de CRS.

- **Síndrome de neurotoxicidade associada a células imunes efetoras (ICANS)**

ICANS ocorreu em 3,3% dos pacientes após o tratamento com Elrexfio® no esquema de administração recomendado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). A maioria dos pacientes apresentou ICANS após a primeira dose de aumento gradual (2,7%), 1 (0,5%) paciente apresentou ICANS após a segunda dose de aumento gradual e 1 (0,5%) paciente apresentou ICANS após uma dose subsequente. A ICANS recorrente ocorreu em 1,1% dos pacientes. O tempo mediano até o início foi 3 (faixa de variação: 1 a 4) dias após a dose mais recente, com uma duração mediana de 2 (faixa de variação: 1 a 18) dias.

O início da ICANS pode ser concomitante com a CRS, após a resolução da CRS ou na ausência de CRS. Os sintomas de ICANS incluíram um nível deprimido de consciência e alterações Grau 1 ou Grau 2 na pontuação de Encefalopatia Associada a Células Imunes Efetoras (ICE). Entre os pacientes que receberam Elrexfio® no esquema de dose recomendada, 2,2% receberam corticosteroides, 1,1% receberam tocilizumabe (ou siltuximabe) e 0,5% receberam anakinra para tratamento de ICANS.

Imunogenicidade

Durante o tratamento (até 36 meses), 16 dos 168 (9,5%) participantes avaliáveis para imunogenicidade tratados com Elrexfio® na dose recomendada desenvolveram anticorpos antielranatamabe. Não foi identificado qualquer efeito clinicamente significativo de anticorpos antidroga (ADA) na farmacocinética, segurança ou efetividade de elranatamabe.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Houve experiência mínima de overdose em estudos clínicos. A dose máxima tolerada não foi determinada. Em estudos clínicos, foram administradas doses de até 76 mg uma vez por semana.

Tratamento
Em caso de superdose, o paciente deve ser monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento de apoio adequado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0493

Produzido por:
Pharmacia & Upjohn Company LLC
Kalamazoo – EUA

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/10/2026.

ELRSOI_11

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br