

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ELREXFIO de forma segura y eficaz. Consulte la información completa sobre la prescripción de ELREXFIO.

ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) inyectable, para uso subcutáneo
Aprobación inicial para EE. UU.: 2023

<p>ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS y TOXICIDAD NEUROLÓGICA, incluido el SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD ASOCIADO A CÉLULAS EFECTORAS INMUNITARIAS <i>Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> En pacientes que reciben ELREXFIO puede producirse el síndrome de liberación de citocinas (SLC), que incluye reacciones potencialmente mortales o mortales. Inicie el tratamiento con el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO para reducir el riesgo de SLC. Suspenda ELREXFIO hasta que se resuelva el SLC o suspéndalo permanentemente en función de la gravedad. (2.2, 2.5, 5.1) En los pacientes que reciben ELREXFIO puede producirse toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), y reacciones graves y potencialmente mortales. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, durante el tratamiento. Suspenda ELREXFIO hasta que se resuelva la toxicidad neurológica o suspenda permanentemente según la gravedad. (2.5, 5.2) ELREXFIO solo está disponible a través de un esquema restringido denominado Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) de ELREXFIO. (5.3)

RECENT MAJOR CHANGES
 Posología y administración, dosis recomendada (2.2) ----- 7/2025
 Posología y administración,
 Reinicio de ELREXFIO después de un retraso en la dosificación (2.4) - 7/2025
 Posología y administración,
 Instrucciones de preparación y administración (2.6)----- 7/2025

INDICACIONES Y USO
 ELREXFIO es un captador biespecífico de células T CD3 dirigido al antígeno de maduración de células B (BCMA) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario que hayan recibido al menos cuatro líneas de terapia previas que incluyan un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta y la durabilidad de la respuesta. La aprobación continuada para esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en un ensayo o ensayos confirmatorios. (1)

Dosificación de ELREXFIO (2.2)			
Esquema de dosificación	Día	Dosis de ELREXFIO	
Dosificación escalonada	Día 1	Dosis escalonada 1	12 mg
	Día 4	Dosis escalonada 2	32 mg
	Día 8	Primera dosis de tratamiento	76 mg
Dosificación semanal	Una semana después de la primera dosis de tratamiento y	Dosis de tratamiento posteriores	76 mg

Dosificación de ELREXFIO (2.2)			
Esquema de dosificación	Día	Dosis de ELREXFIO	
	semanalmente a partir de entonces hasta la semana 24		
Dosificación quincenal (cada 2 semanas)*	Semana 25 y cada 2 semanas a partir de entonces hasta la semana 48	Dosis de tratamiento posteriores	76 mg
Dosificación cada 4 semanas**	Semana 49 y cada 4 semanas a partir de entonces	Dosis de tratamiento posteriores	76 mg
*Respondedores solo de la semana 25 en adelante. **En pacientes que hayan mantenido la respuesta después de 24 semanas de tratamiento con la pauta de dosificación quincenal.			

- Los pacientes deben ser hospitalizados durante 48 horas después de la administración de la primera dosis escalonada, y durante 24 horas después de la administración de la segunda dosis escalonada. (2.1)
- Solo para inyección subcutánea. (2.2)
- Administre los medicamentos previos al tratamiento según las recomendaciones. (2.3)
- Consulte la información de prescripción completa para las instrucciones de preparación y administración. (2.6)

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección:
 • 76 mg/1.9 ml (40 mg/ml) en un vial monodosis. (3)
 • 44 mg/1.1 ml (40 mg/ml) en un vial monodosis. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones:** puede causar infecciones graves, potencialmente mortales o fatales. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos adecuadamente. No inicie el tratamiento en pacientes con infecciones activas. (5.4)
- Neutropenia:** monitoree los recuentos completos de células sanguíneas al inicio y periódicamente durante el tratamiento. (5.5)
- Hepatotoxicidad:** puede causar elevación de ALT, AST y bilirrubina. Monitoree las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. (5.6)
- Toxicidad embriofetal:** puede causar daño fetal. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. (5.7, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) son SLC, fatiga, reacción en el lugar de la inyección, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, dolor musculoesquelético, neumonía, disminución del apetito, erupción cutánea, tos, náuseas y pirexia.
 Las anomalías de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes ($\geq 30\%$) son disminución de linfocitos, disminución de neutrófilos, disminución de hemoglobina, disminución de glóbulos blancos y disminución de plaquetas. (6.1)

Para informar de SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Indique a la paciente que no debe amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 7/2025

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
CONTENIDO**

**ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE
CITOCINAS y TOXICIDAD NEUROLÓGICA, incluido el
SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD ASOCIADO A
CÉLULAS EFECTORAS INMUNITARIAS**

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre la dosificación
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Medicamentos recomendados antes del tratamiento
- 2.4 Reinicio de ELREXFIO después de un retraso en la dosificación
- 2.5 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.6 Preparación y administración Instrucciones

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Síndrome de liberación de citocinas (SLC)
- 5.2 Toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)
- 5.3 REMS DE ELREXFIO
- 5.4 Infecciones
- 5.5 Neutropenia
- 5.6 Hepatotoxicidad
- 5.7 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Mieloma múltiple recidivante o refractario

**16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y
MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL
PACIENTE**

* No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS y TOXICIDAD NEUROLÓGICA, incluido el SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD ASOCIADO A CÉLULAS EFECTORAS INMUNITARIAS

- En pacientes que reciben ELREXFIO puede producirse el síndrome de liberación de citocinas (SLC), que incluye reacciones potencialmente mortales o mortales. Inicie el tratamiento con el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO para reducir el riesgo de SLC. Suspenda la administración de ELREXFIO hasta que se resuelva el SLC o interrúmpala de forma permanente en función de la gravedad [*ver Posología y administración (2.2, 2.5), Advertencias y precauciones (5.1)*].
- En los pacientes que reciben ELREXFIO puede producirse toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), y reacciones graves y potencialmente mortales. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, durante el tratamiento. Suspenda ELREXFIO hasta que la toxicidad neurológica se resuelva o interrúmpalo definitivamente en función de la gravedad [*ver Posología y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Debido al riesgo de SLC y toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, ELREXFIO sólo está disponible a través de un esquema restringido bajo una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) llamada ELREXFIO REMS [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

1 INDICACIONES Y USO

ELREXFIO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario que hayan recibido al menos cuatro líneas previas de terapia, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta y la durabilidad de la respuesta [*ver Estudios Clínicos (14)*]. La aprobación continuada para esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en un ensayo o ensayos confirmatorios.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la dosificación

Administre ELREXFIO por vía subcutánea según el esquema de dosificación escalonada para reducir la incidencia y la gravedad del SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS (SLC).

Administre los medicamentos previos al tratamiento antes de cada dosis del esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO, que incluye la dosis escalonada 1, la dosis escalonada 2 y la primera dosis de tratamiento según lo recomendado [*consulte Posología y administración (2.2, 2.3)*].

ELREXFIO solo debe ser administrado por un profesional sanitario cualificado con el apoyo médico adecuado para tratar reacciones graves como el SLC y la toxicidad neurológica, incluido el ICANS [*ver Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Debido al riesgo de SLC, los pacientes deben ser hospitalizados durante 48 horas después de la administración de la primera dosis escalonada, y durante 24 horas después de la administración de la segunda dosis escalonada.

2.2 Dosis recomendada

Solo para inyección subcutánea.

El esquema de dosificación recomendado para ELREXFIO se proporciona en la Tabla 1. Las dosis recomendadas de ELREXFIO inyectable subcutáneo son: dosis escalonada 1 de 12 mg el día 1, dosis escalonada 2 de 32 mg el día 4, seguida de la primera dosis de tratamiento de 76 mg el día 8 y, a partir de entonces, 76 mg semanalmente hasta la semana 24.

Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento con ELREXFIO y hayan logrado una respuesta [respuesta parcial (RP) o mejor] y mantenido esta respuesta durante al menos 2 meses, el intervalo de dosis debe pasar a un esquema cada dos semanas. Para los pacientes que hayan recibido al menos 24 semanas de tratamiento con ELREXFIO en la pauta de dosificación cada dos semanas y hayan mantenido la respuesta, el intervalo de dosis debe pasar a una pauta cada cuatro semanas.

Continúe el tratamiento con ELREXFIO hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Administre los medicamentos previos al tratamiento antes de cada dosis del esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO, que incluye la dosis escalonada 1, la dosis escalonada 2 y la primera dosis de tratamiento según se recomiende [ver Posología y administración (2.3)].

Tabla 1. Dosificación de ELREXFIO

Esquema de dosificación	Día	Dosis de ELREXFIO	
Dosificación escalonada	Día 1 ^a	Dosis escalonada 1	12 mg
	Día 4 ^{a,b}	Dosis escalonada 2	32 mg
	Día 8 ^{a,c}	Primera dosis de tratamiento	76 mg
Dosificación semanal	Una semana después de la primera dosis de tratamiento y semanalmente a partir de entonces ^d hasta la semana 24	Dosis de tratamiento posteriores	76 mg
Dosificación quincenal (cada 2 semanas) *Solo respondedores a partir de la semana 25	Semana 25 y cada 2 semanas a partir de entonces ^d hasta la semana 48	Dosis de tratamiento posteriores	76 mg
Dosificación cada 4 semanas *En pacientes que han mantenido la respuesta después de 24 semanas de tratamiento con la pauta de dosificación bisemanal	Semana 49 y cada 4 semanas a partir de entonces ^d	Dosis de tratamiento posteriores	76 mg

a. Administre los medicamentos previos al tratamiento antes de cada dosis del esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO, que incluye la dosis escalonada 1, la dosis escalonada 2 y la primera dosis de tratamiento [ver Posología y administración (2.3)].

b. Se debe mantener un mínimo de 2 días entre la dosis escalonada 1 (12 mg) y la dosis escalonada 2 (32 mg).

c. Debe mantenerse un mínimo de 3 días entre la dosis escalonada 2 (32 mg) y la primera dosis de tratamiento (76 mg).

d. Debe mantenerse un mínimo de 6 días entre las dosis de tratamiento.

Nota: Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones sobre la reanudación de ELREXFIO después de retrasos en las dosis.

2.3 Medicamentos recomendados antes del tratamiento

Administre los siguientes medicamentos pretratamiento aproximadamente 1 hora antes de las tres primeras dosis de ELREXFIO en el esquema de dosificación escalonada, que incluye la dosis escalonada 1, la dosis escalonada 2 y la primera dosis de tratamiento, tal como se describe en la Tabla 1, para reducir el riesgo de SLC [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]:

- paracetamol (o equivalente) 650 mg por vía oral
- dexametasona (o equivalente) 20 mg por vía oral o intravenosa
- difenhidramina (o equivalente) 25 mg por vía oral

2.4 Reinicio de ELREXFIO después de un retraso en la dosificación

Si se retrasa una dosis de ELREXFIO, reinicie la terapia basándose en las recomendaciones que figuran en la Tabla 2 y reanude el esquema de dosificación según corresponda [véase *Posología y administración (2.2)*]. Administre los medicamentos previos al tratamiento como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Recomendación para reiniciar la terapia con ELREXFIO después de un retraso en la dosificación

Última dosis administrada	Tiempo transcurrido desde la última dosis administrada	Acción para la siguiente dosis
Dosis escalonada 1 (12 mg)	2 semanas o menos (≤ 14 días)	Reinicie ELREXFIO a la dosis escalonada 2 (32 mg) ^a . Si se tolera, aumente a 76 mg 4 días después.
	Más de 2 semanas (> 14 días)	Reinicie el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO en la dosis escalonada 1 (12 mg) ^a .
Dosis escalonada 2 (32 mg)	2 semanas o menos (≤ 14 días)	Reinicie ELREXFIO a 76 mg ^a .
	De más de 2 semanas a menos de o igual a 4 semanas (15 días a ≤ 28 días)	Reinicie ELREXFIO a la dosis escalonada 2 (32 mg) ^a . Si se tolera, aumente a 76 mg 1 semana después.
	Más de 4 semanas (> 28 días)	Reinicie el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO en la dosis escalonada 1 (12 mg) ^a .
Cualquier dosis semanal de tratamiento (76 mg)	8 semanas o menos (≤ 56 días)	Reinicie ELREXFIO a 76 mg.
	De más de 8 semanas a menos de o igual a 12 semanas (57 días a ≤ 84 días) ^b	Reinicie ELREXFIO a la dosis escalonada 2 (32 mg) ^a . Si lo tolera, aumente a 76 mg 1 semana después.
	Más de 12 semanas (> 84 días) ^b	Reinicie el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO en la dosis escalonada 1 (12 mg) ^a .
Cualquier dosis de tratamiento quincenal o cada 4 semanas (76 mg)	12 semanas o menos (≤ 84 días)	Reinicie ELREXFIO a 76 mg.
	Más de 12 semanas (> 84 días) ^b	Reinicie el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO en la dosis escalonada 1 (12 mg) ^a .

a. Administre los medicamentos previos al tratamiento antes de la dosis de ELREXFIO [véase *Posología y administración (2.3)*].

b. Considere el beneficio-riesgo de reiniciar ELREXFIO en pacientes que requieran un retraso de la dosis de más de 56 días debido a una reacción adversa.

2.5 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de ELREXFIO.

Puede ser necesario retrasar la dosis para controlar las toxicidades relacionadas con ELREXFIO [véase *Advertencias y precauciones (5)*]. Las recomendaciones sobre la reanudación de ELREXFIO después de un retraso de la dosis se proporcionan en la Tabla 2.

Consulte la Tabla 3 y la Tabla 4 para conocer las medidas recomendadas para las reacciones adversas del síndrome de liberación de citocinas (SLC) y el ICANS, respectivamente. Consulte la Tabla 5 para las acciones recomendadas para la toxicidad neurológica excluyendo ICANS y la Tabla 6 para las acciones recomendadas para otras reacciones adversas después de la administración de ELREXFIO. Considere un tratamiento adicional según las directrices prácticas actuales.

Tratamiento del SLC, toxicidad neurológica incluida ICANS

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Las recomendaciones de gestión para el SLC se resumen en la Tabla 3.

Identifique el SLC basándose en la presentación clínica [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Evalúe y trate otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si se sospecha SLC, suspenda ELREXFIO hasta que se resuelva el SLC. Maneje el SLC según las recomendaciones de la tabla 3 y considere el manejo posterior según las directrices prácticas actuales. Administrar terapia de apoyo para el SLC, que puede incluir cuidados intensivos para el SLC grave o potencialmente mortal. Considere la realización de pruebas de laboratorio para controlar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo del SLC

Grado^a	Síntomas presentes	Acciones
Grado 1	Temperatura ≥ 100.4 °F (38 °C) ^b	<ul style="list-style-type: none">• Suspenda ELREXFIO hasta que se resuelva CRS.^c• Administre medicamentos de pretratamiento antes de la siguiente dosis de ELREXFIO.
Grado 2	Temperatura ≥ 100.4 °F (38 °C) con cualquiera de los dos: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensión que responda a los líquidos y no requiera vasopresores, y/o• Necesidad de oxígeno de la cánula nasal de bajo flujo o soplado	<ul style="list-style-type: none">• Retenga ELREXFIO hasta que se resuelva CRS.^c• Vigile a los pacientes diariamente durante las 48 horas siguientes a la siguiente dosis de ELREXFIO. Indique a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario y considere su hospitalización.• Administre medicamentos de pretratamiento antes de la siguiente dosis de ELREXFIO.
Grado 3 (Primera aparición)	Temperatura ≥ 100.4 °F (38 °C) con cualquiera de los dos: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensión que requiera un vasopresor con o sin vasopresina, y/o• Necesidad de oxígeno de la cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla sin respiración o mascarilla Venturi	<ul style="list-style-type: none">• Retenga ELREXFIO hasta que se resuelva CRS.^c• Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.• Los pacientes deben ser hospitalizados durante las 48 horas siguientes a la siguiente dosis de ELREXFIO.• Administre medicamentos de pretratamiento antes de la siguiente dosis de ELREXFIO.
Grado 3 (Recurrente)	Temperatura ≥ 100.4 °F (38 °C) con cualquiera de los dos: <ul style="list-style-type: none">• Hipotensión que requiera un vasopresor con o sin vasopresina, y/o• Necesidad de oxígeno de la cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla sin respiración o mascarilla Venturi	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa definitivamente la terapia con ELREXFIO.• Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo del SLC

Grado ^a	Síntomas presentes	Acciones
Grado 4	Temperatura ≥ 100.4 °F (38 °C) con cualquiera de los dos: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiera múltiples vasopresores (excluida la vasopresina), y/o Necesidad de oxígeno de la presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva binivel en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica) 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa definitivamente la terapia con ELREXFIO. Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.

- a. Basado en los criterios de clasificación de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) 2019 para el SLC.
- b. Atribuido a CRS. La fiebre puede no estar siempre presente simultáneamente con la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o la terapia anticitocinas.
- c. Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones sobre la reanudación de ELREXFIO después de retrasos en la dosis.
- d. La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 L/min, y la de alto flujo es >6 L/min.

Toxicidad neurológica incluida ICANS

Las recomendaciones de manejo para el ICANS y la toxicidad neurológica se resumen en la Tabla 4 y la Tabla 5.

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, suspenda ELREXFIO y considere la evaluación neurológica. Descarte otras causas de síntomas neurológicos. Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, para toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales, incluyendo ICANS [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]. Maneje el ICANS según las recomendaciones de la tabla 4 y considere el manejo posterior según las directrices prácticas actuales.

Tabla 4. Recomendaciones para la gestión del ICANS

Grado ^a	Síntomas que presenta ^b	Acciones
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^c O nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta espontáneamente.	<ul style="list-style-type: none"> Retenga ELREXFIO hasta que ICANS se resuelva.^e Vigile los síntomas neurológicos y considere la posibilidad de consultar a un neurólogo y a otros especialistas para una mayor evaluación y tratamiento. Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^c O nivel de conciencia deprimido ^d : despierta a la voz.	<ul style="list-style-type: none"> Retenga ELREXFIO hasta que ICANS se resuelva.^e Administre dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continúe el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o menos, luego disminuya. Vigile los síntomas neurológicos y considere la posibilidad de consultar a un neurólogo y a otros especialistas para una mayor evaluación y tratamiento. Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Vigile a los pacientes diariamente durante las 48 horas siguientes a la siguiente dosis de ELREXFIO. Indique a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario y considere su hospitalización.

Tabla 4. Recomendaciones para la gestión del ICANS

Grado ^a	Síntomas que presenta ^b	Acciones
Grado 3 (Primera aparición)	<p>Puntuación ICE 0-2^c</p> <p>o nivel de conciencia deprimido^d: se despierta sólo al estímulo táctil, ni convulsiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que se resuelva rápidamente, o • convulsiones no convulsivas en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con la intervención, <p>o presión intracraneal elevada: edema focal/local en la neuroimagen^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retenga ELREXFIO hasta que ICANS se resuelva^e • Administre dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continúe el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o menos, luego disminuya. • Vigile los síntomas neurológicos y considere la posibilidad de consultar a un neurólogo y a otros especialistas para una mayor evaluación y tratamiento. • Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos. • Los pacientes deben ser hospitalizados durante las 48 horas siguientes a la siguiente dosis de ELREXFIO.
Grado 3 (recurrente)	<p>Puntuación ICE 0-2^c</p> <p>o nivel de conciencia deprimido^d: se despierta sólo al estímulo táctil, ni convulsiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que se resuelva rápidamente, o • convulsiones no convulsivas en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con la intervención, <p>o presión intracraneal elevada: edema focal/local en la neuroimagen^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda permanentemente ELREXFIO. • Administre dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continúe el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o menos, luego disminuya. • Vigile los síntomas neurológicos y considere la posibilidad de consultar a un neurólogo y a otros especialistas para una mayor evaluación y tratamiento. • Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.
Grado 4	<p>Puntuación ICE 0^c</p> <p>Bies sea, un nivel de conciencia deprimido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el paciente está insensible o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma, <p>o convulsiones^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 minutos), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al estado basal entre ellas, <p>o hallazgos motrices:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda permanentemente ELREXFIO. • Administre dexametasona^f 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. Continúe el uso de dexametasona hasta la resolución a grado 1 o menos, luego disminuya. • Como alternativa, considere la administración de metilprednisolona 1,000 mg al día por vía intravenosa durante 3 días. • Vigile los síntomas neurológicos y considere la posibilidad de consultar a un neurólogo y a otros especialistas para una mayor evaluación y tratamiento. • Considere medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. • Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.

Tabla 4. Recomendaciones para la gestión del ICANS

Grado ^a	Síntomas que presenta ^b	Acciones
	<ul style="list-style-type: none"> debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, <p>o presión intracraneal elevada/edema^d cerebral, con signos/síntomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema cerebral difuso en la neuroimagen, o posturas descerebradas o decorticadas, o parálisis del VI par craneal, o papiledema, o Tríada de Cushing 	

- a. Basado en los criterios de clasificación de la Sociedad Americana de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT) 2019 para ICANS.
- b. La gestión se determina por el acontecimiento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.
- c. Si el paciente está despierto y es capaz de realizar la evaluación de la encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (ICE), evalúe: Orientación (orientarse hacia el año, el mes, la ciudad, el hospital = 4 puntos); Nombrar (nombrar 3 objetos, por ejemplo, señalar el reloj, el bolígrafo, el botón = 3 puntos); Seguir órdenes (por ejemplo, "enséñame 2 dedos" o "cierra los ojos y saca la lengua" = 1 punto); Escribir (capacidad para escribir una frase estándar = 1 punto); y Atención (contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 = 1 punto). Si el paciente está inmobilizado y no puede realizar la evaluación ICE (Grado 4 ICANS) = 0 puntos.
- d. No atribuible a ninguna otra causa.
- e. Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones sobre la reanudación de ELREXFIO después de retrasos en la dosis.
- f. Todas las referencias a la administración de dexametasona se refieren a dexametasona o medicamentos equivalentes.

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de la toxicidad neurológica, excluyendo ICANS

Reacción adversa	Gravedad	Acciones
Toxicidad neurológica (excluyendo ICANS)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda ELREXFIO hasta que los síntomas de toxicidad neurológica se resuelvan o estabilicen.
	Grado 2 Grado 3 (Primera aparición)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda ELREXFIO hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a Grado 1 o menos. Proporcione terapia de apoyo.
	Grado 3 (Recurrente) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda permanentemente ELREXFIO. Proporcione terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.

Tabla 6. Modificaciones de la dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacciones adversas	Gravedad	Acciones
Reacciones adversas hematológicas [véase Advertencias y precauciones (5.5)]	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Retenga ELREXFIO hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $0.5 \times 10^9/L$ o superior^b
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda ELREXFIO hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $1 \times 10^9/L$ o superior y la fiebre se resuelva^b
	Hemoglobina inferior a 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Retenga ELREXFIO hasta que la hemoglobina sea de 8 g/dL o superior^b
	Recuento de plaquetas inferior a 25,000/mcL Recuento de plaquetas entre 25,000/mcL y 50,000/mcL con hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Retenga ELREXFIO hasta que el recuento de plaquetas sea de 25,000/mcL o superior y no haya indicios de hemorragia^b

Tabla 6. Modificaciones de la dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacciones adversas	Gravedad	Acciones
Infecciones y otras reacciones adversas no ^{hematológicas} [consulte Advertencias y precauciones (5.4, 5.6) y Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda ELREXFIO hasta que la reacción adversa mejore a ≤Grado 1 o al nivel basal^b
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Considere la interrupción permanente de ELREXFIO. Si ELREXFIO no se interrumpe de forma permanente, suspenda las dosis de tratamiento posteriores de ELREXFIO (por ejemplo, las dosis administradas después del esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO) hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o menos.

a. Basado en los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), versión 5.0.

b. Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones sobre la reanudación de ELREXFIO después de retrasos en la dosis.

2.6 Instrucciones de preparación y administración

ELREXFIO está indicado para uso subcutáneo únicamente por un profesional sanitario.

ELREXFIO debe ser administrado por un profesional sanitario con el personal médico adecuado y el equipo médico apropiado para tratar las reacciones graves, incluida el SLC y la toxicidad neurológica, incluido el ICANS [ver Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)].

El vial de ELREXFIO 76 mg/1.9 ml (40 mg/ml) y el vial de 44 mg/1.1 ml (40 mg/ml) se suministran como solución lista para usar que no necesita dilución antes de su administración.

ELREXFIO es una solución líquida de transparente a ligeramente opalescente, e incolora a marrón pálido. Los medicamentos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No administrar si la solución está descolorida o contiene partículas.

Utilice una técnica aséptica para preparar y administrar ELREXFIO.

Preparación

Los viales de ELREXFIO son para un solo uso en un único paciente y no contienen conservantes.

Prepare ELREXFIO siguiendo las instrucciones siguientes (véase la tabla 7) en función de la dosis requerida.

Tabla 7. Volúmenes de inyección

Dosis total (mg)	Volumen de inyección
12 mg	0.3 ml
32 mg	0.8 ml
76 mg	1.9 ml

Retire el vial de ELREXFIO con la concentración adecuada del refrigerador [2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F)]. Una vez retirado del refrigerador, equilibre ELREXFIO a temperatura ambiente [15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F)]. No caliente ELREXFIO de ninguna otra forma.

Extraiga el volumen de inyección necesario de ELREXFIO del vial en una jeringa de tamaño adecuado con agujas de inyección de acero inoxidable (30G o más anchas) y material de jeringa de polipropileno o policarbonato. Deseche la parte no utilizada.

Administración

Inyecte el volumen necesario de ELREXFIO en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, ELREXFIO puede inyectarse en el tejido subcutáneo en otros lugares (por ejemplo, en el muslo).

No se inyecte en tatuajes o cicatrices ni en zonas en las que la piel esté enrojecida, amoratada, sensible, dura o no esté intacta.

Almacenamiento de la jeringa preparada

Si la jeringa dosificadora preparada no se utiliza inmediatamente, puede conservarse refrigerada entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante un máximo de 72 horas o entre 8 °C y 25 °C (46 °F y 77 °F) durante un máximo de 24 horas. Una vez sacada del almacenamiento refrigerado, la jeringa preparada debe utilizarse o desecharse.

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

ELREXFIO inyectable es una solución líquida de transparente a ligeramente opalescente, e incolora a marrón pálido, disponible como:

- 76 mg/1.9 ml (40 mg/ml) en un vial monodosis
- 44 mg/1.1 ml (40 mg/ml) en un vial monodosis

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

ELREXFIO puede causar SLC, incluyendo reacciones potencialmente mortales o mortales [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

En el ensayo clínico, se produjo SLC en el 58 % de los pacientes que recibieron elrexfio en la pauta de dosificación recomendada [véase posología y administración (2.2)], con SLC de grado 1 en el 44 % de los pacientes, SLC de grado 2 en el 14 % de los pacientes y SLC de grado 3 en el 0.5 % de los pacientes. El SLC recurrente se produjo en el 13 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes experimentaron SLC después de la primera dosis escalonada (43 %) o la segunda dosis escalonada (19 %), con un 7 % de pacientes con SLC después de la primera dosis de tratamiento y un 1,6 % de pacientes después de una dosis posterior. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del SLC fue de 2 (rango: 1 a 9) días después de la dosis más reciente, con una duración media de 2 (rango: 1 a 19) días.

Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre, hipoxia, escalofríos, hipotensión, taquicardia, dolor de cabeza y elevación de las enzimas hepáticas.

Inicie el tratamiento de acuerdo con el esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO para reducir el riesgo de SLC y controle a los pacientes después de la administración de ELREXFIO según corresponda [*véase Posología y administración (2.2, 2.5)*]. Administre medicamentos pretratamiento antes de cada dosis en el esquema de dosificación escalonada para reducir el riesgo de SLC [*véase Posología y administración (2.3)*].

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica si aparecen signos o síntomas de SLC. Al primer signo de SLC, evalúe a los pacientes inmediatamente para su hospitalización. Maneje el SLC de acuerdo con las recomendaciones y considere el manejo posterior según las directrices prácticas actuales. Suspenda o interrumpa permanentemente ELREXFIO en función de la gravedad [*véase Posología y administración (2.5)*].

ELREXFIO sólo está disponible a través de un esquema restringido bajo un REMS [*ver Advertencias y Precauciones (5.3)*].

5.2 Toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)

ELREXFIO puede causar toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, incluyendo ICANS [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

En el ensayo clínico, se produjo toxicidad neurológica en el 59 % de los pacientes que recibieron elrexfio en la pauta posológica recomendada [véase posología y administración (2.2)], con toxicidad neurológica de grado 3 ó 4 en el 7 % de los pacientes. Las toxicidades neurológicas incluyeron cefalea (18 %), encefalopatía (15 %), disfunción motora (13 %), neuropatía sensorial (13 %) y síndrome de Guillain-Barré (0.5 %).

En el ensayo clínico, se produjo ICANS en el 3,3 % de los pacientes que recibieron ELREXFIO en la pauta posológica recomendada [véase posología y administración (2.2)]. La mayoría de los pacientes tuvieron ICANS después de la primera dosis de intensificación (2,7 %), 1 (0,5 %) paciente tuvo ICANS después de la segunda dosis de intensificación y 1 (0.5 %) paciente tuvo ICANS después de la(s) dosis(es) posterior(es). Se produjeron ICANS recurrentes en el 1.1 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 3 (rango: 1 a 4) días después de la dosis más reciente, con una duración media de 2 (rango: 1 a 18) días. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del ICANS incluían un nivel de conciencia deprimido y puntuaciones de encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (ICE) de grado 1 o 2. La aparición del ICANS puede ser concurrente con el SLC, después de la resolución del SLC o en ausencia de SLC.

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica si aparecen signos o síntomas de toxicidad neurológica. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidades neurológicas durante el tratamiento con ELREXFIO. Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, evalúe y trate inmediatamente a los pacientes en función de la gravedad. Suspenda o interrumpa permanentemente ELREXFIO en función de la gravedad según las recomendaciones [véase *Posología y administración (2.5)*] y considere un tratamiento adicional según las directrices prácticas actuales.

Debido al potencial de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, los pacientes que reciben ELREXFIO corren el riesgo de sufrir una depresión del nivel de consciencia. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante las 48 horas siguientes a la finalización de cada una de las 2 dosis escalonadas y de la primera dosis de tratamiento dentro del esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO y en caso de nueva aparición de cualquier síntoma de toxicidad neurológica hasta la resolución de los síntomas [ver *Posología y administración (2.2)*].

ELREXFIO sólo está disponible a través de un esquema restringido bajo un REMS [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

5.3 REMS DE ELREXFIO

ELREXFIO sólo está disponible a través de un esquema restringido bajo un REMS denominado REMS de ELREXFIO debido a los riesgos de SLC y toxicidad neurológica, incluyendo ICANS [ver *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*].

Entre los requisitos notables del REMS de ELREXFIO se incluyen los siguientes:

- Los prescriptores deben certificarse en el programa inscribiéndose y completando la formación.
- Los prescriptores deben aconsejar a los pacientes que reciban ELREXFIO sobre el riesgo de SLC y toxicidad neurológica, incluido el ICANS, y proporcionar a los pacientes la Tarjeta de Cartera del Paciente de ELREXFIO.
- Las farmacias y los centros sanitarios que dispensen ELREXFIO deben estar certificados con el esquema REMS de ELREXFIO y deben verificar que los prescriptores están certificados a través del esquema REMS de ELREXFIO.
- Los mayoristas y distribuidores sólo deben distribuir ELREXFIO a farmacias o centros sanitarios certificados.

Puede obtener más información sobre el esquema REMS de ELREXFIO en www.ELREXFIOREMS.com o por teléfono llamando al 1-844-923-7845.

5.4 Infecciones

ELREXFIO puede causar infecciones graves, potencialmente mortales o mortales. En el ensayo clínico, en los pacientes que recibieron ELREXFIO según el esquema de dosificación recomendado, se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones oportunistas, en el 42 % de los pacientes, con infecciones de grado 3 ó 4 en el 31 %, e infecciones mortales en el 7 %. las infecciones graves más frecuentes notificadas (≥ 5 %) fueron neumonía y sepsis (≥ 5 %) fueron neumonía y sepsis (≥ 5 %) [véase reacciones adversas (6.1)].

No inicie el tratamiento con ELREXFIO en pacientes con infecciones activas. Vigile a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con ELREXFIO y trátelos adecuadamente. Suspenda o interrumpa permanentemente ELREXFIO en función de la gravedad [véase *Posología y administración* (2.5)]. Administre medicamentos antimicrobianos y antivirales profilácticos de acuerdo con las guías de práctica actuales. Considere el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea o intravenosa (IGIV) según proceda.

5.5 Neutropenia

ELREXFIO puede causar neutropenia y neutropenia febril. en los pacientes que recibieron ELREXFIO a la dosis recomendada en el ensayo clínico, se produjo una disminución de neutrófilos en el 62 % de los pacientes, con una disminución de neutrófilos de grado 3 ó 4 en el 51 %. Se produjo neutropenia febril en el 2.2 % de los pacientes [véase *reacciones adversas* (6.1)].

Monitoree los recuentos completos de células sanguíneas al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Proporcione cuidados de apoyo de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales. Vigile a los pacientes con neutropenia en busca de signos de infección. Suspenda ELREXFIO en función de la gravedad [véase *Posología y administración* (2.5)].

5.6 Hepatotoxicidad

ELREXFIO puede causar hepatotoxicidad. En el ensayo clínico, se produjo una elevación de ALT en el 36 % de los pacientes, con una elevación de ALT de grado 3 ó 4 en el 3.8 %; se produjo una elevación de AST en el 40 % de los pacientes, con una elevación de AST de grado 3 ó 4 en el 6 %. Se produjeron elevaciones de bilirrubina total de grado 3 ó 4 en el 0.5 % de los pacientes [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. La elevación de las enzimas hepáticas puede producirse con o sin SLC concurrente.

Monitoree las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Suspenda ELREXFIO o considere la interrupción permanente de ELREXFIO en función de la gravedad [consulte *Dosificación y administración* (2.5)].

5.7 Toxicidad embrifetal

Basándose en su mecanismo de acción, ELREXFIO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ELREXFIO y durante los 4 meses siguientes a la última dosis [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan en otra parte del etiquetado:

- Síndrome de liberación de citocinas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Toxicidad neurológica, incluyendo ICANS [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].
- Infecciones [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].
- Neutropenia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].
- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

MagnetisMM-3

La seguridad de ELREXFIO se evaluó en MagnetisMM-3 [véase Estudios clínicos (14)]. La población de seguridad descrita (n = 183) incluye a los pacientes que recibieron el régimen de dosificación recomendado de 12 mg por vía subcutánea el día 1, 32 mg el día 4 y 76 mg una vez a la semana a partir del día 8. Entre los pacientes que recibieron ELREXFIO, el 42 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 9 % durante un año o más.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron ELREXFIO fue de 68 años (rango: 36 a 88 años); el 48 % eran mujeres; el 61 % eran blancas, el 10 % hispanas/latinas, el 9 % asiáticas y el 6 % negras o afroamericanas.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 68 % de los pacientes que recibieron ELREXFIO en la pauta de dosificación recomendada. Las reacciones adversas graves en >2 % de los pacientes incluyeron neumonía (25 %), sepsis (13 %), SLC (13 %), infección del tracto respiratorio superior (4.4 %), lesión renal aguda (3,8 %), infección del tracto urinario (3.3 %), COVID-19 (3.3 %), encefalopatía (3.3 %), pirexia (2.2 %) y neutropenia febril (2,2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 10 % de los pacientes, como neumonía (3,3 %), sepsis (2.7 %), síndrome de dificultad respiratoria aguda (0,5 %), paro cardiorrespiratorio (0.5 %), shock cardiogénico (0.5 %), insuficiencia cardiopulmonar (0.5 %), COVID-19 (0.5 %), retraso del crecimiento (0,5 %) y embolia pulmonar (0.5 %).

Se produjeron interrupciones permanentes de ELREXFIO debido a una reacción adversa en el 17 % de los pacientes. Entre las reacciones adversas que provocaron la interrupción definitiva de ELREXFIO en >2 % de los pacientes se incluyó el shock séptico (2.2 %).

Las interrupciones de la dosis de ELREXFIO debidas a una reacción adversa se produjeron en el 73 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a interrupciones de la dosis de ELREXFIO en >5 % de los pacientes incluyeron neutropenia, neumonía, COVID-19, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia y anemia.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron SLC, fatiga, reacción en el lugar de inyección, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético, neumonía, disminución del apetito, erupción cutánea, tos, náuseas y pirexia. Las anomalías de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes (≥ 30 %) fueron disminución de linfocitos, disminución de neutrófilos, disminución de hemoglobina, disminución de glóbulos blancos y disminución de plaquetas.

La tabla 8 resume las reacciones adversas en MagnetisMM-3.

Tabla 8. Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron ELREXFIO en MagnetisMM-3

Clasificación de órganos y sistemas Término Preferido	ELREXFIO N = 183	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Síndrome de liberación de citocinas	58	0.5 [#]
Hipogammaglobulinemia*	13	2.2 [#]
Trastornos generales y condiciones de administración del lugar		
Fatiga*	43	6 [#]
Reacción en el lugar de la inyección*	37	0
Pirexia	21	2.7 [#]
Edema*	18	1.1 [#]
Trastornos gastrointestinales		

Tabla 8. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron ELREXFIO en Magnetism-3

Clasificación de órganos y sistemas Término Preferido	ELREXFIO N = 183	
	Diarrea	36
Náuseas	21	0
Estreñimiento	14	0
Vómitos	14	0
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias altas*	36	4.9
Neumonía ^a	32	19
Sepsis ^b	15	11
Infección de las vías urinarias*	12	4.4 [#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético*	34	2.7 [#]
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	26	1.1 [#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash ^c	26	0
Piel seca	14	0
Exfoliación de la piel*	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos*	24	0
Disnea*	15	3.3 [#]
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18	0
Encefalopatía ^d	14	2.2
Neuropatía sensorial	13	0.5 [#]
Disfunción motora	14	1.1 [#]
Trastornos cardíacos		
Arritmia cardíaca*	16	1.6
Trastornos vasculares		
Hemorragia*	13	1.6
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	13	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		
Otoño	10	0.5 [#]

Las reacciones adversas se clasificaron según la versión 5.0 de CTCAE, con la excepción del SLC, que se clasificó según los criterios de la ASTCT 2019.

* Incluye otros términos relacionados.

Sólo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

- La neumonía incluye neumonía COVID-19, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias inferiores, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía fúngica, neumonía influenzal, neumonía pseudomonal, neumonía viral.
- La sepsis incluye bacteriemia, bacteriemia relacionada con dispositivos, sepsis relacionada con dispositivos, bacteriemia por Escherichia, sepsis por escherichia, sepsis por klebsiella, sepsis pseudomonal, sepsis, shock séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estafilocócica, sepsis estreptocócica, urosepsis.
- La erupción incluye eritema, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, sarpullido, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculopapular, sarpullido pustuloso, exantema intertriginoso simétrico relacionado con el fármaco y exantema flexural.
- La encefalopatía incluye agitación, alteración del estado de conciencia, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio, nivel de conciencia deprimido, desorientación, alucinación, letargo, deterioro de la memoria, encefalopatía metabólica, somnolencia, encefalopatía tóxica.
- La neuropatía sensorial incluye sensación de quemazón, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, parosmia, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, pérdida sensorial.
- La disfunción motora incluye ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha, disfunción motora, contractura muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, neuropatía motora periférica, parálisis del nervio peroneo, temblor.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron ELREXFIO incluyeron ICANS, neutropenia febril, síndrome de Guillain-Barré, dolor abdominal, lesión renal aguda, COVID-19, insuficiencia cardíaca, congestión, trombosis e infección por citomegalovirus.

La tabla 9 resume las anomalías de laboratorio en MagnetisMM-3.

Tabla 9. Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 30 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron ELREXFIO en MagnetisMM-3^a

Anomalía de laboratorio	ELREXFIO ^b	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Hematología		
Disminución del recuento de linfocitos	91	84
Disminución de glóbulos blancos	69	40
Disminución de la hemoglobina	68	43
Disminución del recuento de neutrófilos	62	51
Disminución del recuento de plaquetas	61	32
Química		
Disminución de la albúmina	55	6
Aumento de AST	40	6
Aumento de la creatinina	38	3.3
Disminución del potasio	36	8
Aumento de ALT	36	3.8
Aumento de la fosfatasa alcalina	34	1.1
Disminución del aclaramiento de creatinina	32	10

a. Las pruebas de laboratorio se calificaron según la versión 5.0 del NCI-CTCAE.

b. El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 181 a 183 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor postratamiento.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En el caso de determinados sustratos del CYP, cambios mínimos en la concentración pueden provocar reacciones adversas graves. Vigile la toxicidad o las concentraciones del fármaco de dichos sustratos del CYP cuando se coadministre con ELREXFIO.

ELREXFIO provoca la liberación de citocinas [véase *Farmacología clínica (12.2)*] que pueden suprimir la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP), dando lugar a una mayor exposición de los sustratos del CYP. Es más probable que se produzca un aumento de la exposición de los sustratos del CYP después de la primera dosis de ELREXFIO el día 1 y hasta 14 días después de la dosis de 32 mg el día 4 y durante y después del SLC [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Basándose en el mecanismo de acción, ELREXFIO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase *Farmacología clínica (12.1)*]. No se dispone de datos sobre el uso de ELREXFIO en mujeres embarazadas para evaluar un riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con ELREXFIO. Elranatamab-bcmm provoca la activación de las células T y la liberación de citocinas; la activación inmunológica puede comprometer el mantenimiento del embarazo. Además, basándose en el hallazgo de

depleción de células B en animales no preñados, el elranatamab-bcmm puede causar linfocitopenia de células B en bebés expuestos al elranatamab-bcmm in-utero. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la placenta después del primer trimestre de embarazo; por lo tanto, el elranatamab-bcmm tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Advierta a las mujeres del riesgo potencial para el feto.

ELREXFIO se asocia a hipogammaglobulinemia, por lo que debe considerarse la evaluación de los niveles de inmunoglobulina en recién nacidos de madres tratadas con ELREXFIO.

En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de presentar defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de elranatamab-bcmm en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado o los efectos sobre la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en un niño lactante, aconseje a las mujeres que no den el pecho durante el tratamiento con ELREXFIO y durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

ELREXFIO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*véase Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ELREXFIO.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis de ELREXFIO.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ELREXFIO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 183 pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario tratados con ELREXFIO en MagnetisMM-3 a la dosis recomendada, el 62 % tenía 65 años o más y el 19 % 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia en los pacientes de 65-74 años de edad en comparación con los pacientes más jóvenes. Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Elranatamab-bcmm es un captador de células T CD3 dirigido al antígeno de maduración de células B biespecífico (BCMA). Es un anticuerpo biespecífico, humanizado de inmunoglobulina 2-alanina (IgG2Δa) kappa derivado de dos anticuerpos monoclonales (mAbs), un mAb anti-BCMA y un mAb anti-CD3. Cada uno de estos mAbs aporta una cadena

pesada (H) distinta y una cadena ligera (L) distinta al elranatamab-bcmm biespecífico. El anticuerpo biespecífico de 4 cadenas resultante está unido covalentemente mediante cinco enlaces disulfuro entre cadenas. Elranatamab-bcmm se produce utilizando dos líneas celulares recombinantes de ovario de hámster chino (CHO), una que contiene el ADN que codifica la secuencia para el anticuerpo monoclonal (mAb) anti-BCMA y otra que contiene la secuencia para el mAb anti-CD3, que se cultivan por separado en suspensión utilizando medios de cultivo libres de componentes de origen animal (ACF) químicamente definidos (CD). El peso molecular del elranatamab-bcmm es de aproximadamente 148.5 kDa.

ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) inyectable es una solución líquida estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón pálido, para administración subcutánea. ELREXFIO (elranatamab-bcmm) se suministra a una concentración de 40 mg/ml en viales monodosis de 76 mg/1.9 ml o 44 mg/1.1 ml. Cada ml de solución contiene 40 mg de elranatamab-bcmm, edetato disódico (0.045 mg), histidina (1.12 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2.67 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), sacarosa (85 mg) y agua para inyección. El pH es de 5.8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Elranatamab-bcmm es un anticuerpo biespecífico dirigido al antígeno de maduración de células B(BCMA) que se une al BCMA en células plasmáticas, plasmoblastos y células de mieloma múltiple y al CD3 en células T, lo que provoca la citólisis de las células que expresan BCMA. Elranatamab-bcmm activó las células T, provocó la liberación de citocinas proinflamatorias y produjo la lisis de las células del mieloma múltiple.

12.2 Farmacodinámica

Concentraciones de citocinas

Se observó una elevación transitoria de las citocinas circulantes IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e IFN- γ a niveles de dosis de 30 μ g/kg (0.03 veces la dosis recomendada aprobada) y superiores. Tras la administración de la dosis recomendada aprobada de ELREXFIO, la mayor elevación de citocinas se observó generalmente en las 72 horas siguientes a la primera dosis de elranatamab-bcmm a 12 mg el día 1, y en general volvió a los valores basales antes de la administración de la primera dosis completa de 76 mg el día 8.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos se presentan como media geométrica (coeficiente de variación [CV] %) y se basan en la administración subcutánea, a menos que se especifique lo contrario.

El elranatamab-bcmm muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 6 a 76 mg (de 0.079 a 1 veces la dosis recomendada aprobada). La concentración máxima de elranatamab-bcmm [33.0 mcg/ml (46 %)] se alcanza al final del régimen de dosificación semanal (es decir, en la semana 24 de una dosificación semanal de 76 mg). Las exposiciones farmacocinéticas se resumen para la dosis recomendada de ELREXFIO en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos del elranatamab-bcmm en sujetos con mieloma múltiple recidivante o refractario

Punto de tiempo	Parámetros		
	C_{avg} (mcg/ml)	C_{max} (mcg/ml)	C_{trough} (mcg/ml)
Primera dosis completa de 76 mg	3.1 (94 %)	3.8 (94 %)	3.3 (102 %)
Fin de la dosis semanal (semana 24) ^a	32.0 (46 %)	33.0 (46 %)	30.5 (48 %)
Estado estacionario (dosificación bisemanal) ^{a,b}	17.7 (53 %)	19.5 (51 %)	15.1 (60 %)
Estado estacionario (dosificación cada 4 semanas) ^{a,c}	8.8 (58 %)	11.5 (54 %)	5.9 (78 %)

a. En pacientes que han logrado una respuesta.

b. La exposición en estado estacionario de la dosis quincenal de elranatamab se aproxima a la semana 48.

c. La exposición en estado estacionario de la dosis de elranatamab una vez cada 4 semanas se aproxima a la semana 72.

Absorción

La biodisponibilidad media del elranatamab-bcmm fue del 56.2 % cuando se administró por vía subcutánea. La mediana (mín, máx) de $T_{máx}$ después de la administración de elranatamab SC fue de 7 (3 a 7) días.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario de elranatamab-bcmm fue de 7.76 L (33 %).

Eliminación

La semivida del elranatamab-bcmm es de 22 (64 %) días a la dosis de 76 mg, con un aclaramiento de 0.324 L/día (100 %) después de 24 semanas de dosificación.

Metabolismo

Se espera que el elranatamab-bcmm se metabolice en pequeños péptidos por vías catabólicas.

Específicos Poblaciones

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del elranatamab-bcmm en función de la edad (de 36 a 89 años), el sexo, la raza (blanca, asiática o negra), el peso corporal (de 37 a 160 kg), la insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] por el método de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal [MDRD]: 30 a 89 ml/min), o insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a ≤ 1.5 x ULN o cualquier AST superior al ULN).

Se desconocen los efectos de la insuficiencia renal grave (TGFe de 15 a 29 ml/min), la insuficiencia renal terminal (TGFe < 15 ml/min) o la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total > 1.5 veces uln y cualquier AST) sobre la FC del elranatamab-bcmm.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de elranatamab-bcmm o de otros productos de elranatamab.

En el estudio magnetism-3, de los 168 participantes que recibieron la dosis recomendada de dosis escalonada y completa de ELREXFIO durante un máximo de 36 meses y evaluables para detectar la presencia de ADA contra el elranatamab-bcmm, el 9.5 % (16/168) de los pacientes dieron positivo a los anticuerpos anti-elranatamab-bcmm. Entre los 16 pacientes que dieron positivo a los ADA, el 56 % (9/16) dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes contra elranatamab-bcmm. El efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad y/o eficacia de ELREXFIO es desconocido.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con elranatamab-bcmm.

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos del elranatamab-bcmm sobre la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Mieloma múltiple recidivante o refractario

La eficacia de la monoterapia con ELREXFIO se evaluó en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en un estudio abierto, de un solo brazo y multicéntrico (MagnetisMM-3, NCT04649359). El estudio incluyó a pacientes refractarios a al menos un inhibidor del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. MagnetisMM-3 incluyó a 123 pacientes sin tratamiento previo dirigido con BCMA (cohorte pivotal A) y a 64 pacientes con tratamiento previo dirigido a BCMA con conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) o terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) (cohorte B de apoyo). Los pacientes tenían enfermedad medible según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) en el momento de la inscripción. El estudio incluyó a pacientes con una puntuación del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG) ≤ 2 , una médula ósea basal adecuada (recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.0 \times 10^9/l$, recuento de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$, nivel de hemoglobina ≥ 8 g/dl), función renal (CrCL ≥ 30 ml/min) y hepática (AST y ALT $\leq 2.5 \times$ ULN, bilirrubina total $\leq 2 \times$ ULN), y fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥ 40 %. Se excluyeron del estudio los pacientes con un trasplante de células madre en las 12 semanas anteriores a la inscripción y CON infecciones activas.

Los pacientes elegibles recibieron la administración subcutánea de ELREXFIO en dosis escalonadas de 12 mg el día 1 y 32 mg el día 4 de tratamiento, seguidas de la primera dosis de tratamiento de ELREXFIO (76 mg) el día 8 de tratamiento. A partir de entonces, los pacientes recibieron 76 mg una vez a la semana. Después de 24 semanas, en los pacientes que alcanzaron una categoría de respuesta del IMWG de respuesta parcial o mejor con respuestas persistentes durante al menos 2 meses, se cambió el intervalo de dosis de cada semana a cada 2 semanas.

Los 123 pacientes incluidos en la cohorte pivotal A habían recibido una mediana de 5 líneas de terapia previas (rango: 2 a 22). Noventa y siete pacientes que no estuvieron expuestos a una terapia previa dirigida con BCMA-y recibieron al menos cuatro líneas de terapia previas constituyeron la población de eficacia. Entre los 97 pacientes de la población de eficacia, la mediana de edad era de 69 años (rango: 46 a 89) años con un 18.6 % de pacientes ≥ 75 años de edad. El 40 % eran mujeres; el 59.8 % eran blancas, el 13.4 % asiáticas, el 7.2 % hispanas/latinas y el 5.2 % negras o afroamericanas. El estadio de la enfermedad (R-ISS) al inicio del estudio era del 20.6 % en el estadio I, del 53.6 % en el II y del 17.5 % en el III. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de mieloma múltiple hasta la inscripción fue de 79.6 (rango: 16 a 228) meses. El 96.9 % eran refractarios a la triple clase, y el 94.8 % eran refractarios a su última línea de terapia. El 69.1 % recibió un trasplante autólogo previo de células madre y el 7.2 % un trasplante alogénico previo de células madre. La citogenética de alto riesgo [t(4;14), t(14;16) o del(17p)] estaba presente en el 22.7 % de los pacientes. El 34.0 % de los pacientes tenían enfermedad extramedular al inicio del estudio mediante BICR.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta y la duración de la respuesta (DOR), evaluadas por el BICR según los criterios del IMWG. Los resultados de eficacia de los pacientes sin tratamiento previo a la terapia dirigida con BCMA se muestran en la Tabla 11.

La mediana (rango) del tiempo hasta la primera respuesta (TTR) fue de 1,22 (0.9 a 6.5) meses. Con una mediana de seguimiento de 11.1 meses (IC del 95 %: 10.6, 12,0) entre los respondedores, la tasa de DOR a los 6 meses fue del 90.4 % (IC del 95 %: 78.4 %, 95.9 %) y a los 9 meses fue del 82.3 % (IC del 95 %: 67.1 %, 90.9 %).

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes sin tratamiento dirigido con BCMA

	N = 97
Tasa de respuesta objetiva (tro: scr+cr+vgpr+pr), n (%) (IC del 95 %)	56 (57.7 %) (47.3, 67.7)
Respuesta completa (RC) o mayor ^a	25 (25.8 %)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	25 (25.8 %)
Respuesta parcial (RP)	6 (6.2 %)
Duración de la respuesta (DOR) (meses)	
Mediana (IC del 95 %)	NR (12.0, NE)

Abreviaturas: IC = Intervalo de confianza; NR = No alcanzado; NE = No estimable.

a. Respuesta completa o mejor = Respuesta completa estricta (RCs) + respuesta completa (RC).

Entre los 64 pacientes incluidos en la cohorte B que recibieron previamente un IP, un IMiD, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y una terapia dirigida por BCMA, 63 pacientes recibieron al menos cuatro líneas previas de terapia. Los pacientes habían recibido una mediana de 8 líneas de terapia previas (rango: 4 a 19); el 73 % y el 32 % recibieron terapia previa con ADC dirigida por BCMA y células T CAR, respectivamente.

La ORR confirmada por BICR fue del 33.3 % (IC del 95 %: 22.0, 46.3). Después de una mediana (IC del 95 %) de seguimiento de 10,2 (9.9, 11) meses entre los respondedores, no se alcanzó la mediana de DOR (IC del 95 %: NE, NE) y la tasa de DOR a los 9 meses fue del 84.3 % (IC del 95 %: 58.7, 94.7).

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cómo se suministra

ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) inyectable es una solución líquida estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón pálido, que se suministra como sigue:

- Un vial monodosis de 76 mg/1.9 ml (40 mg/ml) en una caja de cartón. NDC: 0069-4494-02
- Un vial monodosis de 44 mg/1.1 ml (40 mg/ml) en una caja de cartón. NDC: 0069-2522-02

ELREXFIO se suministra en un vial monodosis de vidrio sellado con un tapón de goma (no de látex de caucho natural) y un precinto de aluminio con tapa abatible.

Almacenamiento y manipulación

Consérvese refrigerado entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en la caja original hasta el momento de su uso para protegerlo de la luz.

No congele ni agite el vial o la caja.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la información del producto para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Comente los signos y síntomas asociados al SLC, como fiebre, hipoxia, escalofríos, hipotensión, taquicardia y elevación de las enzimas hepáticas. Aconseje a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan cualquier signo o síntoma de SLC. Advierta a los pacientes que serán hospitalizados durante 48 horas después de la administración de la primera dosis de aumento y durante 24 horas después de la administración de la segunda dosis de aumento [ver *Posología y administración (2.5)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)

Hable de los signos y síntomas asociados a la toxicidad neurológica, incluido el ICANS, como dolor de cabeza, encefalopatía, disfunción motora, neuropatía sensorial y síndrome de Guillain-Barré. Aconseje a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan cualquier signo o síntoma de toxicidad neurológica. Aconseje a los pacientes que se abstengan de conducir o manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 48 horas después de completar cada una de las 2 dosis escalonadas y la primera dosis de tratamiento dentro del esquema de dosificación escalonada de ELREXFIO y en caso de nueva aparición de cualquier síntoma de toxicidad neurológica hasta que los síntomas se resuelvan [*ver Posología y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.2)*].

REMS DE ELREXFIO

ELREXFIO sólo está disponible a través de un esquema restringido denominado ELREXFIO REMS. Informe a los pacientes que se les entregará una tarjeta de bolsillo para pacientes de ELREXFIO que deberán llevar consigo en todo momento y mostrar a todos sus proveedores de atención médica. En esta ficha se describen los signos y síntomas del SLC y de la toxicidad neurológica, incluido el ICANS que, si se experimenta, debe inducir al paciente a buscar inmediatamente atención médica [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

Infecciones

Hable de los signos y síntomas de infección [*ver Posología y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.4)*].

Neutropenia

Comente los signos y síntomas asociados con la neutropenia y la neutropenia febril [*consulte Dosificación y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.5)*].

Hepatotoxicidad

Advierta a los pacientes que pueden producirse elevaciones de las enzimas hepáticas y de que deben comunicar los síntomas que puedan indicar toxicidad hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*].

Toxicidad embriofetal

Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que informen a su proveedor de atención médica si están embarazadas o quedan embarazadas. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ELREXFIO y durante los 4 meses siguientes a la última dosis [*ver Advertencias y precauciones (5.7), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no den el pecho durante el tratamiento con ELREXFIO y durante los 4 meses siguientes a la última dosis [*véase Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado por:
Pfizer Inc.
NY, NY 10001
Licencia US n° 2001



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1518-3.0

GUÍA DE MEDICACIÓN
ELREXFIO™ (el-reks-fe-o)
(elranatamab-bcmm)
inyección, para uso subcutáneo

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ELREXFIO?

ELREXFIO puede provocar efectos secundarios graves, como:

- **Síndrome de liberación de citocinas (SLC).** El SLC es frecuente durante el tratamiento con ELREXFIO y también puede ser grave, poner en peligro la vida o provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si desarrolla cualquier signo o síntoma de SLC, incluyendo:
 - fiebre de 38 °C (100.4 °F) o superior
 - problemas para respirar
 - escalofríos
 - mareos o aturdimiento
 - ritmo cardíaco acelerado
 - Dolor de cabeza
 - aumento de las enzimas hepáticas en la sangre. Consulte la sección "**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ELREXFIO?**" para obtener más información sobre los signos y síntomas de los problemas hepáticos.

Debido al riesgo de SLC, recibirá ELREXFIO en un "esquema de dosis escalonada" y deberá ser hospitalizado durante 48 horas después de la primera dosis "escalonada" y durante 24 horas después de la segunda dosis "escalonada" de ELREXFIO.

- Durante el esquema de dosificación escalonada:
 - para su primera dosis, recibirá una dosis "escalonada" más pequeña de ELREXFIO el día 1 de su tratamiento
 - para su segunda dosis, recibirá una dosis "escalonada" mayor de ELREXFIO, que suele administrarse el día 4 de su tratamiento
 - para su tercera dosis, recibirá la primera dosis completa de "tratamiento" de ELREXFIO, que suele administrarse el día 8 de su tratamiento
- Si su dosis de ELREXFIO se retrasa por cualquier motivo, es posible que tenga que repetir el esquema de dosificación escalonada.
- Antes de cada dosis escalonada y de la primera dosis completa de tratamiento con ELREXFIO, recibirá medicamentos que le ayudarán a reducir el riesgo de SLC. Su profesional sanitario decidirá si necesita recibir medicamentos que le ayuden a reducir el riesgo de SLC con futuras dosis.
- Consulte "**¿Cómo recibirá ELREXFIO?**" para más información sobre cómo recibirá ELREXFIO.
- **Problemas neurológicos.** ELREXFIO puede causar problemas neurológicos que pueden ser graves o poner en peligro la vida. Informe a su médico o busque ayuda médica de inmediato si desarrolla cualquier signo o síntoma de problemas neurológicos, incluyendo:
 - dolor de cabeza
 - problemas para caminar, debilidad muscular, sacudidas (temblores), pérdida de equilibrio o espasmos musculares
 - entumecimiento y hormigueo (sensación de "alfileres y agujas")
 - dolor ardiente, pulsátil o punzante
 - cambios en su escritura
 - agitación, problemas para mantenerse despierto, confusión o desorientación, ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones)
 - problemas para hablar, pensar, recordar cosas, prestar atención o entender cosas
- **ELREXFIO sólo está disponible a través de la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) de ELREXFIO debido al riesgo de SLC y problemas neurológicos.** Recibirá de su proveedor de atención médica una tarjeta para pacientes de ELREXFIO. **Lleve siempre consigo la tarjeta de paciente ELREXFIO y muéstrésela a todos sus proveedores sanitarios.** La tarjeta para el paciente de ELREXFIO enumera los síntomas del SLC y los problemas neurológicos. **Busque ayuda médica de inmediato si desarrolla alguno de los síntomas que aparecen en la Tarjeta para el Paciente de ELREXFIO.** Puede que necesite ser tratado en un hospital.

Su profesional sanitario le vigilará para detectar signos y síntomas de SLC y problemas neurológicos durante el tratamiento con ELREXFIO, así como otros efectos secundarios, y le tratará si es necesario. Su proveedor de atención médica puede interrumpir temporalmente o interrumpir por completo su tratamiento con ELREXFIO si desarrolla SLC, problemas neurológicos o cualquier otro efecto secundario que sea grave.

Si tiene alguna duda sobre ELREXFIO, pregunte a su proveedor de atención médica.

Consulte la sección "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ELREXFIO?" para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es ELREXFIO?

ELREXFIO es un medicamento de prescripción utilizado para tratar a adultos con mieloma múltiple que:

- ya han recibido al menos 4 regímenes de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 para tratar su mieloma múltiple, **y**
- su cáncer ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento anterior.

Se desconoce si ELREXFIO es seguro y eficaz en niños.

Antes de recibir ELREXFIO, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene una infección.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. ELREXFIO puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar en embarazo:

- Su proveedor de atención médica debe hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con ELREXFIO.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de ELREXFIO.
- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con ELREXFIO.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si ELREXFIO pasa a la leche materna. No dé lactancia durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última dosis de ELREXFIO.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con y sin receta médica, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré ELREXFIO?

- Su médico le administrará ELREXFIO en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea), normalmente en la zona del estómago (abdomen). También puede utilizarse el muslo u otra zona del cuerpo.
- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ELREXFIO?**" para obtener más información sobre cómo recibirá ELREXFIO.
- Después de recibir su primera dosis completa de "tratamiento", ELREXFIO suele administrarse 1 vez cada semana hasta la semana 24.
- A partir de la semana 25, sus dosis futuras se administrarán normalmente 1 vez cada 2 semanas.
- A partir de la semana 49, sus dosis futuras se administrarán normalmente 1 vez cada 4 semanas.
- Su profesional sanitario decidirá el tiempo entre dosis y la duración del tratamiento con ELREXFIO.

Si falta a alguna cita, llame a su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramar su cita. Es importante que durante el tratamiento con ELREXFIO se le vigile estrechamente para detectar efectos secundarios.

¿Qué debo evitar mientras recibo ELREXFIO?

No conduzca, ni maneje maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, ni realice otras actividades peligrosas durante el tratamiento con ELREXFIO:

- durante 48 horas después de completar cada una de las 2 dosis de ELREXFIO que forman parte del "esquema de dosificación escalonada" y su primera dosis completa de tratamiento, **y**
- en cualquier momento durante el tratamiento con ELREXFIO si desarrolla algún síntoma neurológico nuevo como mareos, confusión, temblores (sacudidas), somnolencia o cualquier otro síntoma que altere la consciencia, hasta que desaparezcan los síntomas.

Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ELREXFIO?**" para obtener más información sobre los signos y síntomas de problemas neurológicos.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ELREXFIO?

ELREXFIO puede provocar efectos secundarios graves, como:

- Véase "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ELREXFIO?**"
- **Infecciones.** Las infecciones del tracto respiratorio superior y la neumonía son frecuentes durante el tratamiento con ELREXFIO. ELREXFIO puede causar infecciones bacterianas y víricas graves, potencialmente mortales o que pueden conducir a la muerte.
 - Su profesional sanitario puede recetarle medicamentos para ayudarle a prevenir infecciones y tratarle según sea necesario si desarrolla una infección durante el tratamiento con ELREXFIO.
 - Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si desarrolla cualquier signo o síntoma de una infección durante el tratamiento con ELREXFIO, incluyendo:

- fiebre de 38 °C (100,4 °F) o superior
- escalofríos
- Tos.
- Dificultad para respirar.
- dolor torácico
- dolor de garganta
- dolor al orinar
- sensación de debilidad o malestar general

- **Disminución del recuento de glóbulos blancos.** La disminución del recuento de glóbulos blancos es frecuente durante el tratamiento con ELREXFIO y también puede ser grave. La fiebre puede aparecer con un recuento bajo de glóbulos blancos y puede ser un signo de que tiene una infección. Su proveedor de atención médica le dará el tratamiento que necesite.
- **Problemas hepáticos.** ELREXFIO puede provocar un aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina en la sangre. Estos aumentos pueden producirse con o sin que usted tenga también SLC. Informe a su médico si desarrolla alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:
 - Cansancio.
 - Pérdida del apetito
 - dolor en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
 - orina oscura
 - coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos

Su profesional sanitario le realizará análisis de sangre y le vigilará para detectar signos y síntomas de estos efectos secundarios graves antes de que comience el tratamiento con ELREXFIO y durante el mismo, y puede interrumpir temporal o totalmente el tratamiento con ELREXFIO si desarrolla determinados efectos secundarios.

Los efectos secundarios más comunes de ELREXFIO incluyen:

- Cansancio.
- reacción en el lugar de la inyección, como enrojecimiento, picazón, dolor, hematomas, erupción cutánea, hinchazón, sensibilidad
- diarrea.
- dolor muscular y óseo
- Disminución del apetito.
- Sarpullido.
- Tos.
- Nauseas
- Fiebre.

Los resultados anormales graves más comunes de los análisis de sangre con ELREXFIO incluyen la disminución de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ELREXFIO.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ELREXFIO.

A veces se recetan medicamentos para fines distintos de los que figuran en la Guía del medicamento. Puede pedir a su farmacéutico o profesional sanitario más información sobre ELREXFIO que esté escrita para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de ELREXFIO?

Ingrediente activo: elranatamab-bcmm

Ingredientes inactivos: edetato disódico, histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección

Fabricado por: Pfizer Inc., NY, NY 10001

Licencia US nº 2001



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1551-2.0

Para más información sobre ELREXFIO, visite www.ELREXFIO.com

Para más información sobre Pfizer, visite www.Pfizer.com o llame al 1-800-438-1985