

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg tagraxofusp. Hvert hætteglas indeholder 1 mg tagraxofusp.

Tagraxofusp er et difteritoksin-interleukin-3 (IL-3) fusionsprotein fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 50 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs væske. Der kan være få hvide til halvgennemsigtige partikler tilstede.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ELZONRIS er indikeret som monoterapi til førstelinje behandling af voksne patienter med blastisk plasmacytoid dendritisk celleneoplasi (BPDCN) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

ELZONRIS bør administreres under overvågning af en læge, der har erfaring med anvendelsen af lægemidler mod kræft. Passende genoplivningsudstyr bør være tilgængeligt.

Dosering

Den anbefalede dosis er 12 µg/kg tagraxofusp administreret som en intravenøs infusion over 15 minutter, én gang dagligt, på dagene 1-5 i en 21-dages cyklus. Doseringsperioden kan forlænges ved dosisforsinkelser op til dag 10 i cyklussen. Behandling bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Første behandlingscyklus

Den første cyklus med ELZONRIS bør administreres under indlæggelse. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på overfølsomhed eller kapillærlækagesyndrom (se pkt. 4.4) i mindst 24 timer efter den sidste infusion.

Efterfølgende behandlingscykluser

ELZONRIS kan administreres under indlæggelse eller i passende ambulante omgivelser, der er udstyret til intensiv monitorering af patienter med hæmatopoietiske maligniteter, der gennemgår behandling.

Præmedicinering

Patienterne bør præmedicineres med en H1-histamin antagonist (f.eks. difenhydraminhydrochlorid), en H2-histaminantagonist, et kortikosteroid (f.eks. 50 mg intravenøs methylprednisolon eller tilsvarende) og paracetamol cirka 60 minutter forud for starten på infusionen (se pkt. 4.4).

Dosisjusteringer

Vitale tegn skal monitoreres og albumin, transaminaser og kreatinin kontrolleres forud for klargøring af hver dosis ELZONRIS. Se Tabel 1 for anbefalede dosismodifikationer og Tabel 2 for behandlingsvejledninger ved kapillærlækagesyndrom (CLS).

Vitale tegn skal monitoreres hyppigt under dosering.

Tabel 1: Anbefalede ELZONRIS doseringsregimemodifikationer

Parameter	Sværhedskriterier	Dosismodifikation
Serum albumin	Serum albumin < 3,5 g/dl eller reduceret $\geq 0,5$ g/dl fra værdi målt forud for indledning af den nuværende cyklus	Se CLS Retningslinjer for behandling (Tabel 2)
Legemsvægt	Øgning i legemsvægt $\geq 1,5$ kg over vægten forud for behandling den forudgående behandlingsdag	Se CLS Retningslinjer for behandling (Tabel 2)
Aspartataminotransferase (AST) eller alaninaminotransferase (ALT)	Forhøjet ALAT eller ASAT > 5 gange den øvre grænse for normalværdien	Tilbagehold behandling indtil transaminaseforhøjelserne er $\leq 2,5$ gange den øvre grænse for normalværdien.
Serumkreatinin	Serumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 μ mol/l) eller kreatininclearance < 60 ml/minut	Tilbagehold behandling indtil serumkreatinin er faldet til $\leq 1,8$ mg/dl (159 μ mol/l) eller kreatininclearance ≥ 60 ml/minut.
Systolisk blodtryk	Systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg eller ≤ 80 mmHg	Tilbagehold behandling indtil det systoliske blodtryk er < 160 mmHg eller > 80 mmHg.
Hjertefrekvens	Hjertefrekvens ≥ 130 slag/minut eller ≤ 40 slag/minut	Tilbagehold behandling indtil hjertefrekvensen er < 130 slag/minut eller > 40 slag/minut.
Legemstemperatur	Legemstemperatur ≥ 38 °C	Tilbagehold behandling indtil legemstemperaturen er < 38 °C.
Overfølsomhedsreaktioner	Lette eller moderate	Tilbagehold behandling indtil enhver let eller moderat overfølsomhedsreaktion er forsvundet. Genoptag ELZONRIS med samme infusionshastighed.

Tabel 2: CLS Retningslinjer for behandling

Tidspunkt for præsentation	CLS tegn/symptom	Anbefalet handling	ELZONRIS doseringshåndtering
Forud for første dosis ELZONRIS i cyklus 1	Serum albumin < 3,2 g/dl	Indgiv ELZONRIS når serum albumin $\geq 3,2$ g/dl	
Under dosering af ELZONRIS	Serum albumin < 3,5 g/dl	Indgiv 25 g intravenøst albumin hver 12. time (eller hyppigere, hvis det er praktisk), indtil serum albumin er $\geq 3,5$ g/dl OG ikke reduceret med	Hold dosering tilbage, indtil det relevante CLS tegn/symptom er

Tidspunkt for præsentation	CLS tegn/symptom	Anbefalet handling	ELZONRIS doseringshåndtering
	Serum albumin reduceret med $\geq 0,5$ g/dl fra den målte albuminværdi forud for ELZONRIS doseringsindledning i den nuværende cyklus	$\geq 0,5$ g/dl fra den målte værdi forud for doseringsindledning i den nuværende cyklus	forsvundet ¹
	En præ-dosis legemsvægt der er øget med $\geq 1,5$ kg over den foregående dags præ-dosis vægt	Indgiv 25 g intravenøst albumin (hver 12. time eller hyppigere, hvis det er praktisk), og håndter væskestatus som klinisk indiceret (f.eks., generelt med intravenøse væsker og vasopressorer, hvis hypotensiv og med diuretika, hvis normotensiv eller hypertensiv), indtil øgning i legemsvægt er forsvundet (dvs. at øgningen ikke længere er $\geq 1,5$ kg større end den foregående dags vægt præ-dosis).	
	Ødem, væskeophobning og/eller hypotension	Indgiv 25 g intravenøst albumin (hver 12. time eller hyppigere, hvis det er praktisk), indtil serum albumin er $\geq 3,5$ g/dl. Indgiv 1 mg/kg methylprednisolon (eller tilsvarende) per dag, indtil CLS tegn/symptom er forsvundet eller som klinisk indiceret. Aggressiv håndtering af væskestatus og hypotension, hvis det forefindes, hvilket kunne omfatte intravenøse væsker og/eller diuretika eller anden håndtering af blodtryk, indtil CLS tegn/symptom er forsvundet eller som klinisk indiceret.	

¹Hvis ELZONRIS dosis tilbageholdes:

- Administration af ELZONRIS kan genoptages i den samme cyklus, hvis alle CLS tegn/symptomer er forsvundet, og patienten ikke krævede tiltag for at behandle hæmodynamisk ustabilitet.
- Administration bør tilbageholdes for resten af cyklussen, hvis CLS tegn/symptomer ikke er forsvundet, eller patienten krævede tiltag for at behandle hæmodynamisk ustabilitet (f.eks. krævede administration af intravenøse væsker og/eller vasopressorer til behandling af hypotension) (selv hvis forsvundet).
- Administration kan kun genoptages i den næste cyklus, hvis alle CLS tegn/symptomer er forsvundet, og patienten er hæmodynamisk stabil.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2)

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter over 65 år gamle (se pkt. 5.2). Generelt var sikkerheden den samme for ældre patienter (≥ 65 år) og patienter under 65 år, der blev behandlet med ELZONRIS.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af ELZONRIS hos børn og unge under 18 år er ikke blevet fastlagt (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen data.

Administration

ELZONRIS er til intravenøs brug.

Den klargjorte dosis af fortyndet ELZONRIS bør administreres via en infusionspumpe over 15 minutter. Den totale infusionstid bør kontrolleres ved brug af en infusionspumpe til levering af hele dosen og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid infusionsvæske, opløsning inden for 15 minutter.

ELZONRIS må ikke administreres som en intravenøs støddosis eller bolus. Det bør administreres gennem en dedikeret intravenøs slange, og det må ikke blandes med andre lægemidler (se pkt. 6.2).

Der bør forud for infusionen være anlagt venøs adgang, som opretholdes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.

For instruktioner om klargøring og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Kapillælækagesyndrom

Kapillælækagesyndrom (CLS), inklusive livstruende og dødelige tilfælde, er blevet rapporteret med de fleste hændelser forekommende i løbet af de første fem dage af den første behandlingscyklus. De hyppigst forekommende tegn og symptomer på CLS omfattede øget vægt, hypoalbuminæmi og hypotension. Incidensen af øget vægt, hypoalbuminæmi, hypotension og øget alkalisk fosfatase i blodet er alle højere blandt patienter, der oplevede CLS sammenlignet med patienter, der ikke oplevede CLS. Nyresvigt og akut nyreskade er blevet rapporteret hos to patienter med BPDCN og hos én patient med AML sekundært til CLS (se pkt. 4.8).

Inden indledning af behandling skal man sikre sig, at patienten har tilstrækkelig hjertefunktion og serum albumin $\geq 3,2$ g/dl. Under behandlingen skal man regelmæssigt monitorere niveauerne af serum albumin forud for indledningen af hver dosis, eller oftere hvis det er klinisk indiceret. Derudover skal patienterne vurderes for andre tegn/symptomer på CLS, inklusive vægtøgning, ny fremkomst eller forværring af ødem, inklusive lungeødem, og hypotension inklusive hæmodynamisk ustabilitet (se Tabel 2).

Patienterne skal gøre opmærksomme på at identificere symptomer på CLS og om hvornår, der skal søges øjeblikkelig lægehjælp. Supplement med intravenøst albumin og doseringsafbrydelser kan være påkrævet (se pkt. 4.2).

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret svære overfølsomhedsreaktioner med ELZONRIS. Almindeligt rapporterede reaktioner omfatter udslæt (generaliseret/maculopapuløst); hvæsende vejrtrækning; pruritus; angioødem; opsvulmende ansigt; og rødmen (se pkt. 4.8). Monitorer patienterne for overfølsomhedsreaktioner under behandlingen. Afhængigt af sværhedsgraden og de påkrævede interventioner kan behandlingen midlertidigt seponeres og genoptages efter at symptomerne er forsvundet (se pkt. 4.2).

Hæmatologiske abnormaliteter

Thrombocytopeni og neutropeni er blevet rapporteret hos patienter behandlet med ELZONRIS monoterapi (se pkt. 4.8). Hovedparten af hændelserne blev rapporteret i cyklus 1 og cyklus 2 af behandlingen, var ikke dosisbegrænsende og kom ikke igen i efterfølgende cyklusser. Patienterne bør rutinemæssigt monitoreres og behandles som klinisk indiceret.

Tumorlysesyndrom

ELZONRIS kan medføre tumorlysesyndrom (TLS), som kan være dødelig som et resultat af dets hurtige anti-tumoraktivitet (se pkt. 4.8).

Identificér TLS baseret på klinisk præsentation og symptomer, inklusive akut nyresvigt, hyperkaliæmi, hypocalciæmi, hyperuricæmi eller hyperfosfatæmi fra tumorlyse. Patienter, der betragtes som værende i høj risiko for TLS på grund af høj tumorbyrde, bør behandles som klinisk indiceret, inklusive korrektion af elektrolytafvigelser, monitorering af nyrefunktionen og væskebalance, og administration af understøttende pleje.

Hepatotoksicitet

Behandling med ELZONRIS er blevet forbundet med stigninger i leverenzymmer (se pkt. 4.8). Akut leversvigt og leverencefalopati er blevet rapporteret hos en patient, der blev behandlet med ELZONRIS ved en højere dosis (16 µg/kg). Monitorér regelmæssigt niveauerne af ALAT og ASAT forud for indledning af hver dosis under behandlingen. Behandlingen skal midlertidigt seponeres, hvis transaminaser stiger til mere end 5 gange den øvre grænse for normalen, og behandlingen genoptages, når transaminasestigninger er ≤ 2,5 gange den øvre grænse for normalen (se pkt. 4.2).

Choroide plexus læsioner

Choroid plexitis blev identificeret under non-kliniske studier (se pkt. 5.3). Det blev ikke observeret i kliniske studier, men hvis kliniske symptomer eller tegn antyder, at der forekommer skade på centralnervesystemet (CNS), tilrådes det, at der foretages en fuldstændig klinisk og neurologisk undersøgelse med billeddannelse, herunder fundoskopi og billeddannelse af hjernen ved magnetisk resonans.

CNS-involveret BPDCN

Tagraxofusps passage gennem blod-hjerne-barrieren er ukendt. Der bør overvejes andre behandlingsalternativer, hvis CNS-sygdom er tilstede.

Fertile kvinder/kontraception

Hos fertile kvinder bør der foreligge en negativ graviditetstest inden for 7 dage forud for indledning af behandling. Der skal anvendes effektiv prævention før den første dosis administreres og i mindst én uge efter den sidste dosis.

Hereditær fructoseintolerans

Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) må ikke få dette lægemiddel, medmindre det er strengt nødvendigt.

Der skal optages en detaljeret anamnese med hensyn til HFI-symptomer for hver patient forud for administration af dette lægemiddel.

Overfølsomhed over for natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per ml., dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception

Hos fertile kvinder bør der foreligge en negativ graviditetstest inden for 7 dage forud for indledning af behandling. Der skal anvendes effektiv kontraception før den første dosis administreres og i mindst én uge efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ELZONRIS til gravide kvinder.

Der er ikke foretaget reproduktionsstudier hos dyr med tagraxofusp (se pkt. 5.3).

ELZONRIS bør ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tagraxofusp.

Amning

Det er ukendt, om tagraxofusp/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning bør stoppes under behandling med ELZONRIS og i mindst én uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med tagraxofusp (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data om tagraxofusps virkning på human fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ELZONRIS påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den mest alvorlige bivirkning der kan forekomme under behandling med ELZONRIS er CLS (se pkt. 4.2 og 4.4), som var rapporteret hos 18 % af patienterne med en mediantid til indtræden af CLS på 6 dage.

Bivirkninger forekommende hos ≥ 20 % af patienter behandlet med ELZONRIS var hypoalbuminæmi, forhøjede transaminaser, thrombocytopeni, kvalme, træthed og pyrexia.

Bivirkninger grad 3 højere i henhold til *Common Terminology Criteria for Adverse events* (CTCAE) og forekommende hos > 5 % af patienterne var forhøjede transaminaser, thrombocytopeni og anæmi.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger er angivet efter MedDRA systemorganklasse (SOC) ved det foretrukne termniveau. Hyppigheder af forekomst af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Bivirkningerne beskrevet i dette afsnit blev identificeret i kliniske studier af patienter med hæmatologiske maligniteter (N=176), inklusive 89 patienter med BPDCN. I disse studier blev ELZONRIS administreret som monoterapi ved doser på 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (12/176, 7 %), 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (9/176, 5 %) og 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (155/176, 88 %). Incidensen og sværhedsgraden af bivirkninger hos patienter med BPDCN svarede til dem i hele den undersøgte population.

Tabel 3: Liste over bivirkninger i tabelform efter MedDRA systemorganklasse

MedDRA systemorganklasse	Hyppeghed af alle CTCAE grader	Hyppeghed af CTCAE grad 3 og højere
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig Cellulitis Ikke almindelig Pneumoni Urinvejsinfektion Gingivitis	Ingen
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Thrombocytopeni Anæmi Almindelig Febril neutropeni Neutropeni Leukopeni Leukocytose Lymfopeni	Meget almindelig Thrombocytopeni Almindelig Febril neutropeni Anæmi Neutropeni Leukopeni Lymfopeni Ikke almindelig Leukocytose
Immunsystemet	Almindelig Cytokin frigivelsessyndrom	Ikke almindelig Cytokin frigivelsessyndrom
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Hypoalbuminæmi Almindelig Nedsat appetit Tumorlysesyndrom Hyperglycæmi Hyperuricæmi Hypocalcæmi Hypomagnesiæmi Hyponatriæmi Hypokaliæmi Hyperkaliæmi Hyperfosfatæmi Ikke almindelig Hypofosfatæmi Laktatacidose Acidose	Almindelig Tumorlysesyndrom Hyperglycæmi Hypoalbuminæmi Hyponatriæmi Ikke almindelig Hyperuricæmi Hypocalcæmi Hyporkaliæmi Laktatacidose Acidose
Psykiske forstyrrelser	Almindelig Konfus tilstand Ikke almindelig Angst Depression Insomni Ændringer i mental status	Ingen
Nervesystemet	Almindelig Synkope Hovedpine Svimmelhed Ikke almindelig Encefalopati Metabolisk encefalopati Cerebrovaskulær hændelse Facial paralyse Dysgeusi Recidiverende dissemineret sclerose Somnolens Paræstesi Parosmi Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati	Almindelig Synkope Ikke almindelig Cerebrovaskulær hændelse Metabolisk encefalopati

MedDRA systemorganklasse	Hyppeghed af alle CTCAE grader	Hyppeghed af CTCAE grad 3 og højere
Øjne	Almindelig Sløret syn Ikke almindelig Konjunktival blødning Okulær hyperæmi mouches volantes	Ingen
Hjerte	Almindelig Perikardieeffusion Takykardi Sinus takykardi Ikke almindelig Ventrikelflimren Supraventrikulære ekstrasystoler Atriefimren Bradykardi Myokardieinfarkt	Ikke almindelig Ventrikelfimren Perikardieeffusion Sinus takykardi Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig Kapillært lækagesyndrom Hypotension ^a Almindelig Rødmen Ikke almindelig Hypertension Hæmatom	Almindelig Kapillært lækagesyndrom Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Hypoxi Lungeødem Dyspnø Epistaxis Pleuraeffusion Hoste Ikke almindelig Respirationssvigt Hvæsende vejrtrækning Orofaryngeal smerte Takypnø	Almindelig Hypoxi Lungeødem Ikke almindelig Respirationssvigt Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Kvalme Opkastning Almindelig Dysfagi Diarré Stomatitis Dyspepsi Mundtørhed Obstipation Ikke almindelig Abdominal udspilning Abdominalsmerter Gingival blødning Blister på tungen Hæmatom på tungen	Ikke almindelig Kvalme
Lever og galdeveje	Almindelig Hyperbilirubinæmi	Ingen
Hud og subkutane væv	Common Pruritus Udslæt ^b Hyperhidrose Petekker Ikke almindelig	Uncommon Angioødem Udslæt

MedDRA systemorganklasse	Hyppeghed af alle CTCAE grader	Hyppeghed af CTCAE grad 3 og højere
	Angioødem Opsvulmet ansigt Palmar-plantar syndrom Urticaria Alopeci Smerter i huden Stasedermatitis Koldsved Tør hud	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig Rygsmerter Knoglesmerter Myalgi Arthralgi Smerter i ekstremitet Muskelsvaghed Ikke almindelig Muskuloskeletale smerter Coccodyni Muskelspasmer Rhabdomyolyse	Uncommon Rygsmerter Arthralgi Rhabdomyolyse
Nyrer og urinveje	Almindelig Akut nyreskade Ikke almindelig Nyresvigt Urinretention Urinvejssmerter Pollakisuri Proteinuri	Ikke almindelig Akut nyreskade
Almene symptomer og reaktioner på administrationer på stedet	Meget almindelig Pyrexia Kulderystelser Træthed ^c Perifert ødem ^d Almindelig Influenzalignende sygdom Brystsmerter Smerter Utilpashed Ikke almindelig Lægemiddelintolerance Hypotermi Systemisk inflammatorisk responssyndrom	Almindelig Træthed Ikke almindelig Pyrexia Kulderystelser Perifert ødem Lægemiddelintolerance
Undersøgelser	Meget almindelig Forhøjede transaminaser ^e Vægtøgning Almindelig QT-forlængelse på elektrokardiogram Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid Forhøjet international normaliseret ratio Ikke almindelig Nedsat fibrinogen i blodet Positiv bakterietest Vægttab	Meget almindelig Forhøjede transaminaser Ikke almindelig QT-forlængelse på elektrokardiogram Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet Positiv bakterietest

MedDRA systemorganklasse	Hyppighed af alle CTCAE grader	Hyppighed af CTCAE grad 3 og højere
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig Infusionsrelateret reaktion Kontusion	Ikke almindelig Infusionsrelateret reaktion

^a Inkluderer proceduremæssig hypotension, ortostatisk hypotension

^b Inkluderer pustuløst udslæt, maculopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, maculøst udslæt

^c Inkluderer asteni, letargi

^d Inkluderer generaliseret ødem, ødem, perifer hævelse, væskeretention, væskeophobning, periorbitalt ødem, hypervolæmi.

^e Inkluderer forhøjet ALAT/ASAT, forhøjet leverfunktionstest, forhøjet leverenzym

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kapillælækagesyndrom

Kapillærlækagesyndrom blev rapporteret hos 18 % (32/176), med 12 % (21/176) Grad 2, 3 % (6/176) Grad 3, 1 % (2/176) Grad 4, og letalt hos 1,7 % (3/176). Af de 25 patienter, der genoptog behandling efter at have oplevet et tilfælde af CLS, oplevede kun 1 patient et recidiv af CLS. Mediantid til fremkomst af CLS var kort (6 dage), hvor alle med undtagelse af 2 patienter oplevede første forekomst af CLS i cyklus 1. Ingen patienter oplevede den første forekomst af CLS efter cyklus 2. Den samlede incidens af CLS var lignende hos patienterne med BPDCN (20 %, 18/89), inklusive 12 % (11/89) Grad 2, 2 % Grad 3 (2/89), 2 % Grad 4 (2/89) og 3 letale tilfælde (3 %). Patienterne skal have adækvat hjertefunktion forud for administration af ELZONRIS (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hepatotoksicitet

Forhøjelser i ALAT og ASAT blev rapporteret som bivirkninger hos henholdsvis 47 % (83/176) og 46 % (81/176) af patienterne behandlet med ELZONRIS monoterapi. \geq Grad 3 ALAT og ASAT forhøjelser blev rapporteret hos henholdsvis 23 % (40/176) og 23 % (40/176). Forhøjede leverenzymmer forekom hos størsteparten af patienterne i cyklus 1 og var reversible efter dosisafbrydelser (se pkt. 4.4). Lignende forekomsttidspunkt og incidens blev observeret hos patienter med BPDCN, hvor 51 % (45/89) af patienterne oplevende bivirkninger med forhøjelser i ALAT og ASAT, med stigning i ALAT og ASAT i \geq Grad 3 rapporteret hos henholdsvis 28 % (25/89) og 29 % (26/89). To patienter med BPDCN opfyldte laboratoriekriterierne for Hy's Law; i begge tilfælde blev laboratorieafvigelserne bemærket under cyklus 1.

Hæmatologiske anormaliteter

Thrombocytopeni blev rapporteret hos 30 % (53/176) af patienterne behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 35 % (31/89) af patienter med BPDCN. Thrombocytopeni Grad \geq 3 blev rapporteret hos 23 % (40/176) af patienterne behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 26 % (23/89) af patienter med BPDCN. Hovedparten af hændelser med thrombocytopeni blev rapporteret i cyklus 1 og cyklus 2 af behandlingen. Neutropeni blev rapporteret hos 9 % (15/176) af patienterne behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 11 % (10/89) af patienter med BPDCN, med hændelser \geq Grad 3-rapporteret hos henholdsvis 6 % (11/176) og 8 % (7/89).

Overfølsomhed

Reaktioner repræsentative for overfølsomhed blev rapporteret hos 19 % (33/176) af patienterne behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 17 % (15/89) af patienter med BPDCN, med hændelser \geq Grad 3 rapporteret hos henholdsvis 3 % (6/176) og 4 % (4/89) (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

Immunrespons blev evalueret ved vurdering af serum bindingsreaktivitet mod tagraxofusp (anti-lægemiddel antistoffer; ADA) og neutraliserende antistoffer ved hæmning af funktionel aktivitet. Immunrespons blev vurderet ved anvendelse af to immunanalyser. Den første analyse detekterede reaktivitet rettet mod tagraxofusp (ADA), og den anden analyse detekterede reaktivitet mod interleukin-3 (IL-3) delen af tagraxofusp. To celle-baserede analyser blev anvendt til at undersøge tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer ved hæmning af en celle-baseret funktionel aktivitet.

Hos 190 patienter behandlet med ELZONRIS i fire kliniske studier:

- 94 % (176/187) af patienter evaluerbare for tilstedeværelsen af præ-eksisterende ADA ved baseline inden behandling blev bekræftet positive med 27 % værende positive for tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer. Den høje prævalens af ADA ved baseline formodes at skyldes immunisering mod difteri.
- 100 % (N=170) af patienter evaluerbare for ADA opstået under behandlingen testede positive med de fleste patienter udvisende en øgning i ADA titre ved afslutningen af cyklus 2 med ELZONRIS.
- 92 % (155/169) af ADA-positive patienter evaluerbare for tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer efter behandling var neutraliserende antistof-positive.
- 75 % (129/171) af patienter evaluerbare fanti-IL-3 antistoffer opstået under behandlingen testede positive med de fleste patienter testende positive ved cyklus 3 med ELZONRIS.
- 74 % (93/126) af patienter, som testede positive for anti-IL-3 antistoffer og var evaluerbare for tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer, var neutraliserende antistof-positive

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporteret nogen tilfælde af overdosering med ELZONRIS. I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres tæt for tegn eller symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling bør straks gives.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer; andre antineoplastiske stoffer.
ATC-kode: L01XX67

Virkningsmekanisme

Tagraxofusp er et CD123-rettet cytotoxin sammensat af rekombinant humant interleukin-3 (IL-3) og ten del af difteritoxin (DT) fusionsprotein, der er målrettet celler, som udtrykker CD123. Tagraxofusp hæmmer irriteribelt målcellernes proteinsyntese ved at inaktivere forlængelsesfaktor 2 (EF2), hvilket resulterer i apoptose (celledød).

Klinisk virkning og sikkerhed

Studie STML-401-0114 var et flertrins (trin 1 dosiseskalering, trin 2 ekspansion, trin 3 konfirmatorisk, trin 4 fortsat adgang), ikke-randomiseret, ublindet, multicenter-studie med ELZONRIS. ELZONRIS blev administreret til 65 tidligere ubehandlede og 19 tidligere behandlede voksne patienter med BPDCN i henhold til WHO-klassifikationen, som fik en 12 µg/kg dosis på dag 1-5 i flere 21-dages cyklusser (Tabel 4). Patienter, der havde kendt aktiv eller formodet CNS leukæmi, blev ikke inkluderet i studiet. Det primære endepunkt var forekomsten af komplet respons (CR; komplet helbredelse af sygdommen)/klinisk komplet respons (CRc; CR med residual hudanomalitet, der ikke er indikativ for aktiv sygdom). På tværs af alle 65 tidligere ubehandlede patienter resulterede

ELZONRIS i en CR/CRc rate på 56,9 % (95 % CI: 44,0 69,2), og dette omfattede 13 patienter i den konfirmatoriske virkningskohorte, hvor CR/CRc raten var 53,8 % (95 % CI: 25,1, 80,8) (Tabel 5).

Baseline karakteristika for patienterne er angivet i Tabel 4 og hovedvirkningsparametre i Tabel 5.

Tabel 4: Baseline demografiske data for patienter med behandlingsnaiv BPDCN behandlet med 12 µg/kg ELZONRIS

Parameter	Behandlings-naiv BPDCN N=65
Køn, N (%)	
Mand	52 (80)
Kvinde	13 (20)
Race, N (%)	
Kaukasisk	57 (88)
Anden	8 (12)
Alder (år)	
Median	68
Minimum, Maksimum	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN ved baseline, N (%)	
Hud	60 (92)
Knoglemarv	32 (49)
Perifert blod	17 (26)
Lymfeknuder	33 (51)
Visceral	10 (15)

Tabel 5: Virkningsparametre hos patienter med behandlingsnaiv BPDCN behandlet med 12 µg/kg ELZONRIS

Parameter	Konfirmatorisk kohorte N=13	Behandlingsnaiv BPDCN N=65
Responstrate		
CR/CRc* rate, N (%) (95% CI)	7 (54) (25,1; 80,8)	37 (57) (44,0; 62,9)
Varighed af CR/CRc (måneder)**		
Median	IE***	7,3
Minimum, Maksimum	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Samlet responstrate, N (%) (95 % CI)	10 (77) (46,2; 95,0)	49 (75) (63,1; 85,2)
Overført til stamcelletransplantation		
Rate, N (%) (95% CI)	6 (46) (19,2; 74,9)	21 (32) (21,2; 45,1)
Samlet overlevelse		

Parameter	Konfirmatorisk kohorte N=13	Behandlingsnaiv BPDCN N=65
Median	18,9 (5,2; IE)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimum, Maksimum	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12-måneders overlevelse, % (95 % CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18-måneders overlevelse, % (95 % CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24-måneders overlevelse, % (95 % CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc er defineret som komplet respons med residual hudabnormalitet, der ikke er indikativ for aktiv sygdom.

** Varighed af CR/CRc omfatter patienter overført til stamcelletransplantation.

*** IE: Ikke estimeret

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ELZONRIS i alle undergrupper af den pædiatriske population med BPDCN (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er blevet godkendt under ”særlige vilkår”. Dette betyder, at det grundet sygdommen sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tagraxofusps farmakokinetik er blevet evalueret hos 43 patienter med BPDCN. De fleste af patienterne (n=38) havde præ-eksisterende anti-lægemiddel antistoffer (ADA) mod difteritoksin (DT) komponenten grundet tidligere vaccination. Præ-eksisterende ADA'er resulterede i højere clearance og lavere koncentrationer af tagraxofusp. Under behandlingen udviklede alle patienter høje ADA titre og væsentlig reducerede niveauer af frit tagraxofusp (se nedenfor). Alle data, der er henvist til nedenfor, er baseret på koncentrationer af frit tagraxofusp hos patienter med BPDCN uden præ-eksisterende anti-lægemiddel antistoffer (ADA, n=5) i den første behandlingscyklus. Beskrivende information er inkluderet for BPDCN patienter med præ-eksisterende ADA'er (n=38).

Fordeling

Efter administration af ELZONRIS 12 µg/kg via en 15 minutters infusion til patienter med BPDCN uden præ-eksisterende anti-lægemiddel antistoffer (ADA, N=5), var det gennemsnitlige (standardafvigelse, SD) ubundne areal under plasma lægemiddelkoncentration over tid kurven ($AUC_{ubundet}$) af frit tagraxofusp på dag 1 i den første behandlingscyklus ($C1D1$) 230 (123) t*µg/l og maksimal koncentration af ubundet plasma (C_{max}) var 162 (58,1) µg/l.

Det gennemsnitlige (SD) fordelingsvolumen af frit tagraxofusp ved $C1D1$ var 5,1 (1,9) l hos 4 patienter med BPDCN uden præ-eksisterende ADA.

Elimination

Tagraxofusp forventes at blive nedbrudt til peptider og de aminosyrer, som de er sammensat af, gennem proteolyse, uden involvering af CYP eller transportører.

Middel (SD) clearance af frit tagraxofusp ved $C1D1$ var 7,1 (7,2) l/t hos 4 patienter med BPDCN uden præ-eksisterende ADA, og middel (SD) terminal halveringstid for tagraxofusp var 0,7 (0,3) timer.

Anti-lægemiddel antistofdannelse, der påvirker farmakokinetikken

Patienter med præ-eksisterende ADA havde lavere ubundne tagraxofusp plasmakoncentrationer (AUC og C_{max}) ved $C1D1$, end patienter uden præ-eksisterende ADA. På grund af begrænsningen i den bioanalytiske metode ved tilstedeværelsen af ADA, kan der ikke gives kvantitative farmakokinetiske parametre hos disse patienter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Data indsamlet under cyklus Cycle 3 viste øgede titre af ADAer og væsentligt reducerede koncentrationer af frit tagraxofusp. Der er imidlertid påvist klinisk virkning udover cyklus 1 til trods for den reducerede eksponering. På grund af begrænsningen i den bioanalytiske metode er frit tagraxofusps koncentration, som indikator for respons, begrænset.

Farmakokinetik hos særlige populationer

På grund af begrænsningen i den bioanalytiske metode betragtes tagraxofusps farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion og virkningen af legemsvægt, alder og køn som ukendt.

Pædiatrisk population

Tagraxofusps farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført carcinogenicitets- eller genotoksicitetsstudier med tagraxofusp. Tagraxofusp er et rekombinant protein og forventes derfor ikke at interagere direkte med DNA.

Ved humane ækvivalente doser større end eller lig med 1,6 gange den anbefalede dosis baseret på legemsoverfladeareal, blev der observeret svær tubulær degeneration/nekrose af nyrerne hos cynomolgusaber. Ved humane ækvivalente doser lig med den anbefalede dosis, blev der observeret degeneration/nekrose i plexus chorioideus i hjernen hos cynomolgusaber. Disse fund blev generelt set efter daglig dosering i 5 dage. Reversibiliteten af dette fund blev ikke vurderet ved lavere doseringer, men fundet var irreversibelt og blev progressivt sværere ved en human ækvivalent dosis på 1,6 gange den anbefalede dosis, 3 uger efter at dosering stoppede. Disse fund i nyrer og choroid plexus betragtes som sandsynligvis relevante for den kliniske situation.

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser med tagraxofusp. En litteraturbaseret risikovurdering antyder, at eksponering for eksogent IL-3 eller blokade af IL-3 signalering kan have embryotoksiske virkninger på føtal hæmatopoiese og embryo-føtal udvikling. Virkningerne af eksponering for difteritoksin på placentale og embryo-føtal udvikling er ukendte.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Trometamol
Natriumchlorid
Sorbitol (E420)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter åbning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet, når det først er åbnet, fortyndes og infunderes med det samme.

Efter klargøring af infusionsvæske, opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 4 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser forud for anvendelse brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres nedfrosset (-20 °C ±5 °C).

Må ikke genfryses efter optøning.

Opbevar hætteglasset i yderkartonen for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I plus glas hætteglas med gummiprop af butylgummi og en aluminium/plastik flip-off forsegling, indeholdende 1 ml koncentrat.

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Procedurer for korrekt håndtering, inklusive personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker), og bortskaffelse af lægemidler mod kræft bør følges.

Infusionsopløsningen bør klargøres af en sundhedsperson ved brug af korrekt aseptisk teknik under hele håndteringen af dette lægemiddel.

Klargøring og administration

Klargøring af infusionen

Kontrollér, at de følgende komponenter, der er påkrævet for klargøring og administration af dosis, er tilgængelige forud for optøning af ELZONRIS:

- Én infusionssprøjtepumpe
- Ét tomt 10 ml sterilt hætteglas
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Tre 10 ml sterile sprøjter
- Én 1 ml steril sprøjte
- Én mini-bifuse Y-konnektor
- Microbore slange
- Ét 0,2 µm lavproteinbindende polyethersulfon in-line filter

Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og farveløs eller med enkelte hvide til halvgennemsigtige partikler.

Lad hætteglassene tømme op ved 25 °C eller derunder i op til 1 time i den ydre karton. Et hætteglas må ikke genfryses, når det først er tømme op.

Bestemmelse af dosismængde

Beregning til bestemmelse af den totale dosis (ml) ELZONRIS, der skal administreres (se pkt. 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dosis } (\mu\text{g/kg}) \times \text{patientens legemsvægt (kg)}}{\text{Fortyndet hætteglaskoncentration (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Total dosis (ml) til administration}$$

En 2-trins proces er påkrævet for klargøring af den endelige dosis ELZONRIS:

Trin 1 - Klargør 10 ml 100 µg/ml ELZONRIS

- Ved brug af en steril 10 ml sprøjte overføres 9 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til et tomt, sterilt 10 ml hætteglas.
- Drej forsigtigt ELZONRIS hætteglasset for at blande indholdet, fjern hættten og træk ved brug af en steril 1 ml sprøjte 1 ml af optøet ELZONRIS op fra produkthætteglasset.
- Overfør 1 ml ELZONRIS til 10 ml hætteglasset indeholdende de 9 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Vend hætteglasset forsigtigt mindst 3 gange for at blande indholdet. Må ikke rystes kraftigt.
- Efter fortynding er den endelige koncentration af ELZONRIS 100 µg/ml.

Trin 2 – Klargør ELZONRIS infusionssættet.

- Beregn det påkrævede volumen af fortyndet ELZONRIS (100 µg/ml) i henhold til patientens vægt.
- Træk det påkrævede volumen op i en ny sprøjte. Hvis mere end 10 ml fortyndet ELZONRIS (100 µg/ml) er påkrævet til den beregnede patientdosis, gentages trin 1 med endnu et hætteglas ELZONRIS. Mærk sprøjten med ELZONRIS.
- Klargør en separat sprøjte med mindst 3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der skal bruges til at gennemskylle administrationssettet, når dosis af ELZONRIS er givet.
- Mærk sprøjten til skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tilslut skyllesprøjten med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til den ene arm af Y-konnektoren og sørg for, at klemmen er lukket.
- Tilslut produktsprøjten til den anden arm af Y-konnektoren og sørg for, at klemmen er lukket.
- Tilslut den terminale ende af Y-konnektoren til microbore-slangen.
- Fjern hættten fra leveringssiden af 0,2 µm filteret og slut det til den terminale ende af microbore-slangen.
- Løs klemmen på den arm af Y-konnektoren, der er tilsluttet skyllesprøjten med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Prim Y-konnektoren op til mellemsektionen (lad være at prim hele infusionssættet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning). Klem Y-konnektorslangen af igen på skyllearmen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Fjern hættten på den terminale ende af 0,2 µm filteret og læg den til side. Løs klemmen på armen på Y-konnektoren tilsluttet produktsprøjten og prim hele infusionssættet, inklusive filteret. Sæt hættten på filteret igen og afklem Y-konnektorens slange på produktsiden. Infusionssættet er nu klar til levering af dosisadministration.

Den fortyndede opløsning bør anvendes med det samme, når den først er klargjort.

Administration

1. Opnå venøs adgang og oprethold den med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
2. Administrer den klargjorte dosis af ELZONRIS via infusion med en infusionsprøjtespumpe over 15 minutter. Den totale infusionstid vil blive kontrolleret ved brug af en infusionspumpe til sprøjter til levering af hele dosen og skylningen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning over 15 minutter.
3. Indsæt sprøjten med ELZONRIS i infusionsprøjtesumpen, åbn klemmen på ELZONRIS siden af Y-konnektoren og lever den klargjorte dosis af ELZONRIS.
4. Når sprøjten med ELZONRIS er blevet tomt, fjernes den fra pumpen og skyllesprøjten med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning placeres i infusionsprøjtesumpen.
5. Åben klemmen på skyllesiden af Y-konnektoren med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og genoptag infusion via infusionsprøjtesumpen ved et forud specificeret flow for at skylle den tilbageværende dosis af ELZONRIS ud af infusionsslangen for at fuldføre levering.

Bortskaffelse

ELZONRIS er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1504/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park
NC 27709
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendt RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning af Det Europæiske Lægemiddelagentur;
 - når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lancering af ELZONRIS i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den kompetente nationale myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder og ethvert andet aspekt ved programmet.

Uddannelsesprogrammet er rettet mod sundhedspersoner for at styrke deres opmærksomhed på de tidlige tegn og symptomer på specifikke bivirkninger forbundet med kapillærlækagesyndrom (CLS).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner i hver medlemsstat, hvor ELZONRIS markedsføres og som forventes at anvende ELZONRIS, forsynes med den følgende uddannelsesmateriale:

- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientkort
- **Vejledning til sundhedspersoner**
 - Beskrivelse af CLS, der kan forekomme med ELZONRIS
 - Inden indledning af behandling med ELZONRIS kontrolleres hjertefunktion og serum albumin
 - Under behandling monitoreres serum albumin, vægtøgning, ny forekomst eller forværring af ødem, inklusive lungeødem og hypotension inklusive hæmodynamisk ustabilitet
 - Informere patienten om risikoen for CLS og hvorledes symptomer på CLS opdages
 - Sørge for, at patienterne får patientkortet
- **Patientkort:**
 - At behandling med ELZONRIS kan øge den potentielle risiko for CLS
 - Tegn og symptomer på CLS
 - Patienter, der oplever eller har formodning om CLS, bør straks kontakte lægen, der ordinerer lægemidlet
 - Kontaktdetaljer for den, der ordinerer ELZONRIS

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at indsamle yderligere sikkerheds- og virkningsdata for ELZONRIS, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende resultaterne af et studie baseret på et register af patienter med blastisk plasmacytoid dendritisk celleneoplasma (BPDCN) i overensstemmelse med en vedtaget protokol.	Rapporter skal fremsendes som en del af den årlige genvurdering

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tagraxofusp

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 mg tagraxofusp i 1 ml koncentrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Trometamol, natriumchlorid, sorbitol (E420), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 mg/ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset
Opbevar hætteglasset i den ydre emballage for beskyttelse mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1504/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ELZONRIS 1 mg/ml sterilt koncentrat
tagraxofusp
i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg/ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat til opløsning til infusion tagraxofusp

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få ELZONRIS
3. Sådan vil du få ELZONRIS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ELZONRIS indeholder det aktive stof tagraxofusp. Tagraxofusp, et lægemiddel mod kræft, er fremstillet ud fra to proteiner fra forskellige kilder. Det ene af proteinerne kan dræbe kræftceller. Dette protein leveres til kræftcellen af det andet protein.

ELZONRIS anvendes til at behandle voksne patienter med blastisk plasmacytoid dendritisk celleneoplasma (BPDCN).

BPDCN er en sjælden type kræft i umodne immunceller, der kaldes 'plasmacytoide dendritiske celler'. Det kan påvirke mange organer, inklusive huden, knoglemarv og lymfeknuder.

2. Det skal du vide, før du begynder at få ELZONRIS

Brug ikke ELZONRIS

- hvis du er allergisk over for tagraxofusp eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du bruger ELZONRIS og under behandlingen, hvis du:

- pludselig øger vægten efter indledning af behandlingen, får ny eller forværret opsvulmen af dit ansigt, lemmer eller led (ødem) eller svimmelhed (et symptom på lavt blodtryk). Disse kan være tegn på en potentielt livstruende tilstand, der kendes som kapillærlækagesyndrom. For flere oplysninger, se "Kapillærlækagesyndrom" i afsnit 4.
- får en fløjtende lyd under vejrtrækningen (hvæsen) eller får vejrtrækningsbesvær, nældefeber/udslæt, kløe eller opsvulmen (tegn på en allergisk reaktion).
- har fået at vide, at du har et lavt niveau af blodplader i dit blod (thrombocytopeni).

- har fået at vide, at du har et lavt niveau af en type af hvide blodlegemer, der kaldes neutrofiler (neutropeni).
- har svimmelhed, nedsat vandladning, konfusion, opkastning, kvalme, opsvulmen, kortåndethed eller ændring i hjerterytmen (tegn på tumorlysis syndrom).
- Har unormale levertestresultater (mulige tegn på alvorlig leverbeskadigelse).
- har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, der betyder, at du ikke kan nedbryde sukker i føde- og drikkevarer.
- har problemer med nyrerne eller leveren.
- begynder at få hovedpiner, eller føler dig konfus eller omtåget, eller har tale-, syns- eller hukommelsesproblemer.
- har fået at vide, at du har kræft i dit centralnervesystem (CNS). Du får måske en anden medicin til at behandle dette.

Din læge vil overvåge dig og udføre regelmæssige blodprøver for at sikre sig, at det er sikkert for dig at anvende dette lægemiddel. Hvis du får nogen problemer, kan din behandling blive midlertidigt stoppet og startet igen, når du føler dig bedre tilpas.

Børn og unge

ELZONRIS anbefales ikke til nogen under 18 år gamle. Dette er fordi, der er begrænset information om, hvor godt det virker i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med ELZONRIS

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og fertilitet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du bør ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er gravid, medmindre du og din læge beslutter, at fordelene for dig opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn.

Du bør ikke amme under behandlingen med ELZONRIS og i mindst 1 uge efter din sidste dosis. Det vides ikke, om ELZONRIS passerer over i brystmælk.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil du få taget en graviditetstest cirka en uge inden starten af behandlingen med ELZONRIS.

Du bør fortsætte med din prævention i mindst 1 uge efter din sidste dosis ELZONRIS. Tal med din læge om den bedste prævention for dig og inden, du stopper med din prævention.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tagraxofusp vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ELZONRIS indeholder sorbitol (E420) og natrium

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle det til din læge, hvis du har HFI, eller hvis du ikke længere kan indtage søde sager eller drikkevarer, fordi du føler har kvalme, kaster op eller får ubehagelige virkninger, såsom oppustethed, mavekramper eller diarré.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit”.

3. Sådan vil du få ELZONRIS

ELZONRIS vil blive givet til dig på et hospital eller en klinik under overvågning af en læge.

Omkring en time før din behandling begynder, vil du få lægemidler, der skal hjælpe til med at forhindre en allergisk reaktion, inklusive antihistaminer, et kortikosteroid og paracetamol.

Mængden af ELZONRIS du får, er baseret på din legemsvægt og vil blive udregnet af din læge. Den daglige anbefalede dosis er 12 mikrogram per kg legemsvægt. Det gives som et 15-minutters drop (intravenøs infusion) én gang om dagen i de første 5 dage af en 21-dages cyklus.

Den første cyklus vil du få på hospitalet. Du vil blive overvåget for evt. bivirkninger under behandlingen og i mindst 24 timer efter den sidste dosis.

Du vil sædvanligvis få mere end én behandlingscyklus. Din læge vil afgøre, hvor mange behandlinger du skal have.

Hvis den første cyklus ikke medfører problematiske bivirkninger, kan din næste behandlingscyklus blive givet på en klinik. Du vil blive overvåget under behandlingen.

Hvis du har glemt at bruge ELZONRIS

Det er meget vigtigt for dig, at du overholder alle dine aftaler om at få ELZONRIS. Hvis du hopper en aftale over, så spørg din læge, hvornår du skal have din næste dosis.

Hvis du holder op med at bruge ELZONRIS

Lad være med at stoppe behandlingen med ELZONRIS uden først at have talt med din læge. Ophør med din behandling kan gøre din tilstand værre.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

Fortæl det **straks** til din læge, hvis du oplever de følgende bivirkninger, da du kan have behov for øjeblikkelig lægehjælp:

- En eller kombination af: Vægtøgning, hævelse eller oppustethed, hvilket kan være forbundet med at lade vandet mindre hyppigt, vejrtrækningsbesvær, udspilet mave og en følelse af mæthed samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig generelt på en hurtig måde. De kunne være symptomer på en tilstand, der kaldes "Kapillærlækagesyndrom", der medfører, at blodet lækker fra de små blodkar ud i kroppen og kræver hurtig lægehjælp.

Andre bivirkninger:

Fortæl det til din læge, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 mennesker):

- Unormale blodprøver (nedsatte blodplader [thrombocytopeni]; røde blodlegemer [blodmangel]; nedsat albumin i blodet [hypoalbuminæmi])
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Kvalme eller opkastning
- Feber (pyrexia)
- Kulderystelser
- Træthed (udmattethed)
- Hævede lemmer og/eller led (perifert ødem)

- Unormale leverfunktionstests (øget aspartataminotransferase; øget alaninaminotransferase)
- Vægtøgning

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker):

- Hudinfektion (cellulitis)
- Nedsatte hvide blodlegemer med eller uden feber (neutropeni, leukopeni, lymfopeni; febril neutropeni)
- Komplikationer fra nedbrydning af kræftceller (tumorlysesyndrom)
- Reaktion på behandlingen [inklusive feber, kvalme, hovedpine, udslæt, hurtig puls] (cytokinfrigivelsessyndrom)
- Unormale blodprøver [Øgede hvide blodlegemer (leukocytose), øget urinsyre i blodet (hyperuricæmi); nedsat calcium i blodet (hypocalcæmi); nedsat magnesium i blodet (hypomagnesiæmi); nedsat natrium i blodet (hyponatriæmi); nedsat kalium i blodet (hypokaliæmi), øget kalium i blodet (hyperkaliæmi), øget fosfat i blodet (hyperfosfatæmi), øget galdepigment i blodet (hyperbilirubinæmi), øget blodsukkerniveau (hyperglycæmi), øget blodstørkningstid (forlænget aktiveret partiel tromboplastintid , øget international normaliseret ratio)]
- Nedsat appetit
- Følelse af at være konfus
- Besvimelse (synkope)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Sløret syn
- Væske omkring hjertet (perkardieffusion)
- Unormal eller hurtig puls (takykardi, sinus takykardi)
- Rødmen (blussen)
- Nedsat niveau af ilt i kroppen (hypoxi)
- Væske i lungerne (lungeødem)
- Ophobning af væske omkring lungerne, der kan medføre kortåndethed (pleureffusion)
- Vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- Næseblødning (epistaxi)
- Hosten
- Synkebesvær (dysfagi)
- Diarré
- Forstoppelse
- Mundtørhed eller en opsvulmet og smertefuld mund (stomatitis)
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Kløende hud (pruritis)
- Hududslæt
- Overdreven sveden (hyperhydrosis)
- Meget små violette, røde eller brune pletter på huden (petekkier)
- Smerter i skuldre, nakke, håndled, ben og/eller arme (ekstremitetssmerter), bryst, ryg, led (arthralgi), muskler (myalgi) eller knogler.
- Muskelsvaghed
- Nyrerne holder pludselig op med at arbejde (akut nyreskade) og/eller unormale nyrefunktionstests (øget kreatinin i blodet)
- Influenza-lignende symptomer, såsom ømhed og smerter, feber og rysten
- Brystmerter
- Generel følelse af utilpashed (malaise)
- Abnorm hjerterytme (QT-forlængelse på elektrokardiogram)
- Øgede niveauer af enzymer i blodet, der ses i blodprøver (laktatdehydrogenase, alkalisk fosfatase og kreatinfosfokinase)
- Rødmen, rysten, krampeanfald, feber, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, hurtig puls, pludselig hævelse af dit ansigt, tunge eller synkebesvær under infusionen eller efter infusionen på den første dag af behandlingen (infusionsrelateret reaktion)
- Blå mærker (blodudtrædninger)

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 mennesker:

- Lungeinfektion (lungebetændelse)
- Urinvejsinfektion
- Sygdom i gummerne (gingivitis) inklusive blødende gummer
- Unormale blodtest [nedsat fosfat i blodet (hypofosfatæmi), øget mælkesyre i blodstrømmen (laktattacidose/acidose), nedsatte niveauer af et blodkoagulerende protein (nedsat fibrinogeni blodet)]
- Usædvanlige humørsvingninger inklusive depression og angst
- Søvnbesvær (insomni)
- Forstyrrelser i hjernefunktionen (encefalopati/metabolisk encefalopati)
- Slagtilfælde
- Tab af bevægelse i ansigtet (facial paralyse)
- Vedvarende grim smag i munden (dysgeusi)
- Forværring af dissemineret sclerose (recidiv)
- Døsighed (somnia)
- Prikken eller følelsesløshed (paræstesi, perifer sensorisk neuropati)
- Muskelsvaghed (perifer motorisk neuropati)
- Blødning i det hvide i øjet (konjunktival blødning)
- Røde øjne (okulær hyperæmi)
- Øjenflydere (mouches volantes)
- Uregelmæssig puls, der kan lede til, at hjertet stopper (supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikelflimren, atrieflimren)
- Langsom puls (bradykardi)
- Hjerteranfald (myokardieinfarkt)
- Højt blodtryk (hypertension)
- Lungerne fungerer ikke som de burde, medførende kortåndethed (respirationssvigt)
- Støjende vejrtrækning (hvæsen)
- Smerter i munden og/eller svælget (oropharyngeale smerter)
- Hurtig vejrtrækning (takypnø)
- Udspilet mave og mavepine
- Blistere på tungen
- Blistere med blod på tungen (tungehæmtom)
- Hævelse af ansigtet, tungen, lemmer eller led (angioødem)
- Rødmen, hævelse og smerter i håndfladerne og/eller fodsålerne (palmar-plantar erythrodysestesi syndrom)
- Nældefeber (urticaria)
- Hårtab (alopeci)
- Hudsmerter
- Tør, rød, kløende hud og/eller sår på underbenene (stasedermatitis)
- Koldsveden
- Tør hud
- Smerter i led, muskler og/eller knogler, inklusive halebenet (muskuloskeletale smerter, coccydyni)
- Muskelpasmer
- Muskelsmerter, svaghed, mørk eller brun urin (rhabdomyolyse)
- Nyresvigt
- Besvær med at lade vandet
- Smerter nederst i ryggen/maven og/eller smertefuld vandladning (urinvejssmerter)
- Hyppig vandladning i dagtimerne (pollakisuri)
- Unormal urintest [øget protein (proteinuri)]
- Manglende evne til at tolerere bivirkninger ved dette lægemiddel (lægemiddelintolerance)
- Lav legemstemperatur (hypotermi)
- Feber eller lav legemstemperatur, øget puls, øget vejrtrækning (systemisk inflammatorisk responsyndrom)
- Øgning i tiden det tager for blodet at koagulere (vist i blodprøver)
- Positiv bakterietest
- Vægttab

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnet hætteglas: Opbevares og transporteres nedfrosset (-20 °C±5 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fortyndet opløsning: Anvendes med det samme eller opbevares ved under 25 °C og anvendes inden for 4 timer. Må ikke genfryses, når det først er tøet op.

Din læge vil bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ELZONRIS indeholder

- Aktivt stof: tagraxofusp. Hvert hætteglas indeholder 1 mg tagraxofusp i 1 ml koncentrat.
- Øvrige indholdsstoffer: trometamol, natriumchlorid, sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 "ELZONRIS indeholder sorbitol (E420) og natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

ELZONRIS koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar, farveløs væske. Få hvide til halvgennemsigtige partikler kan være tilstede.

Pakningsstørrelsen er 1 glas hætteglas per karton.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holland

Fremstiller

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;

Italia
Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

**Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige**
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

France
Stemline Therapeutics B.V.
Tél: +33 (0)800 991014
EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +43 (0)800 297 649
EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Generelle forholdsregler

Procedurer for korrekt håndtering, inklusive personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker), og bortskaffelse af lægemidler mod kræft bør følges.

Infusionsopløsningen bør klargøres af en sundhedsperson ved brug af korrekt aseptisk teknik under hele håndteringen af dette lægemiddel.

Klargøring og administration

Klargøring af infusionen

Kontrollér, at de følgende komponenter, der er påkrævet for klargøring og administration af dosis, er tilgængelige forud for optøning af ELZONRIS:

- Én infusions sprøjtepumpe
- Ét tomt 10 ml sterilt hætteglas
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Tre 10 ml sterile sprøjter
- Én 1 ml steril sprøjte
- Én mini-bifuse Y-konnektor
- Microbore slange
- Ét 0,2 µm lavproteinbindende polyethersulfon in-line filter

Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og farveløs eller med enkelte hvide til halvgennemsigtige partikler.

Lad hætteglassene tømme ved 25 °C eller derunder i op til 1 time i den ydre karton. Et hætteglas må ikke genfryses, når det først er tøet op.

Bestemmelse af dosismængde

Beregning til bestemmelse af den totale dosis (ml) ELZONRIS, der skal administreres (se pkt. 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dosis } (\mu\text{g/kg}) \times \text{patientens legemsvægt (kg)}}{\text{Fortyndet hætteglaskoncentration (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Total dosis (ml) til administration}$$

En 2-trins proces er påkrævet for klargøring af den endelige dosis ELZONRIS:

Trin 1 - Klargør 10 ml 100 µg/ml ELZONRIS

- Ved brug af en steril 10 ml sprøjte overføres 9 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til et tomt, sterilt 10 ml hætteglas.
- Drej forsigtigt ELZONRIS hætteglasset for at blande indholdet, fjern hættten og træk ved brug af en steril 1 ml sprøjte 1 ml af optøet ELZONRIS op fra produkt-hætteglasset.
- Overfør 10 ml ELZONRIS til 10 ml hætteglasset indeholdende de 9 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Vend hætteglasset forsigtigt mindst 3 gange for at blande indholdet. Må ikke rystes kraftigt.
- Efter fortynding er den endelige koncentration af ELZONRIS 100 µg/ml.

Trin 2 – Klargør ELZONRIS infusionssættet.

- Beregn det påkrævede volumen af fortyndet ELZONRIS (100 µg/ml) i henhold til patientens vægt.
- Træk det påkrævede volumen op i en ny sprøjte. Hvis mere end 10 ml fortyndet ELZONRIS (100 µg/ml) er påkrævet til den beregnede patientdosis, gentages trin 1 med endnu et hætteglas ELZONRIS. Mærk sprøjten med ELZONRIS.
- Klargør en separat sprøjte med mindst 3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der skal bruges til at gennemskylle administrationssættet, når dosis af ELZONRIS er givet.
- Mærk sprøjten til skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Tilslut skyllesprøjten med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning til den ene arm af Y-konnektoren og sørg for, at klemmen er lukket.
- Tilslut produktsprøjten til den anden arm af Y-konnektoren og sørg for, at klemmen er lukket.
- Tilslut den terminale ende af Y-konnektoren til microbore-slangen.
- Fjern hættten fra leveringssiden af 0,2 µm filteret og slut det til den terminale ende af microbore-slangen.
- Løs klemmen på den arm af Y-konnektoren, der er tilsluttet skyllesprøjten med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Prime Y-konnektoren op til mellemsektionen (lad være at prime hele infusionssættet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning). Klem Y-konnektorslangen af igen på skyllearmen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Fjern hættten på den terminale ende af 0,2 µm filteret og læg den til side. Løs klemmen på armen på Y-konnektoren tilsluttet produktsprøjten og prime hele infusionssættet, inklusive filteret. Sæt hættten på igen på filteret og afklem Y-konnektorens slange på produktsiden. Infusionssættet er nu klar til levering af dosisadministration.

Den fortyndede opløsning bør anvendes med det samme, når den først er klargjort.

Administration

1. Opnå venøs adgang og oprethold den med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
2. Administrer den klargjorte dosis af ELZONRIS via infusion med en infusionspumpe til sprøjter over 15 minutter. Den totale infusionstid vil blive kontrolleret ved brug af en infusionspumpe til sprøjter til levering af hele dosen og skylningen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning over 15 minutter.
3. Indsæt sprøjten med ELZONRIS i infusionspumpen til sprøjter, åben klemmen på ELZONRIS siden af Y-konnektoren og lever den klargjorte dosis af ELZONRIS.
4. Når sprøjten med ELZONRIS er blevet tømt, fjernes den fra pumpen og skyllesprøjten med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning placeres i infusionspumpen til sprøjter.
5. Åben klemmen på skyllesiden af Y-konnektoren med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og genoptag infusion via infusionspumpen til sprøjter ved et forud specificeret flow for at skylle den tilbageværende dosis af ELZONRIS ud af infusionsslangen for at fuldføre levering.