

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ELZONRIS 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til oppløsning til infusjon inneholder 1 mg tagraksofusp. Hvert hetteglass inneholder 1 mg tagraksofusp.

Tagraksofusp er et difteritoksin-interleukin-3 (IL3)-fusjonsprotein produsert ved rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*.

Hjelpestoff(er) med kjente effekter

Hvert hetteglass inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, fargeløs væske. Noen få hvite til gjennomsiktige partikler kan være til stede.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

ELZONRIS er indisert som monoterapi for førstelinjebehandling av voksne pasienter med blastisk plasmacytoid dendrittisk celleneoplasi (BPDCN) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ELZONRIS skal administreres under tilsyn av en lege med erfaring innen bruk av antikreftmidler. Egnet gjenopplivningsutstyr skal være tilgjengelig.

Dosering

Anbefalt dose er 12 mikrogram/kg tagraksofusp, administrert som en intravenøs infusjon over 15 minutter, en gang daglig, på dag 1–5 i en 21-dagers syklus. Doseringsperioden kan utvides for doseforsinkelser frem til dag 10 i syklusen. Behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.4).

Første behandlingssyklus

Den første syklusen med ELZONRIS skal administreres under innleggelse på sykehus. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhet eller kapillærlekkasjesyndrom (se pkt. 4.4) til minst 24 timer etter siste infusjon.

Påfølgende behandlingssykluser

ELZONRIS kan administreres under innleggelse på sykehus eller i et egnet poliklinisk, ambulant pleiemiljø som er utstyrt for intensiv overvåking av pasienter med hematopoietiske maligniteter, som gjennomgår behandling.

Premedikasjon

Pasienter bør premediseres med en H1-histaminantagonist (f.eks. difenhydraminhydroklorid), en H2-histaminantagonist, et kortikosteroid (f.eks. 50 mg intravenøst metylprednisolon eller tilsvarende) og paracetamol ca. 60 minutter før infusjonsstart (se pkt. 4.4).

Dosejusteringer

Vitale tegn skal overvåkes, og albumin, transaminaser og kreatinin må sjekkes før hver dose med ELZONRIS forberedes. Se tabell 1 for anbefalte doseendringer og tabell 2 for retningslinjer for håndtering av kapillærlekkasjesyndrom (CLS).

Puls, temperatur og blodtrykk skal overvåkes ofte under dosering.

Tabell 1: Anbefalte endringer i doseringsregimet for ELZONRIS

Parameter	Alvorlighetskriterier	Doseendring
Serumalbumin	Serumalbumin < 3,5 g/dl eller redusert $\geq 0,5$ g/dl fra verdien som ble målt før initiering av gjeldende syklus	Se Retningslinjer for håndtering av kapillærlekkasjesyndrom (CLS) (Tabell 2)
Kroppsvekt	Kroppsvektøkning $\geq 1,5$ kg over vekten før behandlingen på forrige behandlingsdag	Se Retningslinjer for håndtering av kapillærlekkasjesyndrom (CLS) (Tabell 2)
Aspartataminotransferase (AST) eller alaninaminotransferase (ALT)	Økning av ALT eller AST > 5 ganger den øvre normalgrensen	Avvent behandlingen til transaminaseforhøyelsen er $\leq 2,5$ ganger den øvre normalgrensen.
Serumkreatinin	Serumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) eller kreatinin-clearance < 60 ml/minutt	Avvent behandlingen til serumkreatinin løses til $\leq 1,8$ mg/dl (159 mikromol/l) eller kreatinin-clearance ≥ 60 ml/minutt.
Systolisk blodtrykk	Systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg eller ≤ 80 mmHg	Avvent behandlingen til systolisk blodtrykk er < 160 mmHg eller > 80 mmHg.
Hjertefrekvens	Hjertefrekvens ≥ 130 slag/min eller ≤ 40 slag/min	Avvent behandlingen til hjertefrekvensen er < 130 slag/min eller > 40 slag/min.
Kroppstemperatur	Kroppstemperatur ≥ 38 °C	Avvent behandlingen til kroppstemperaturen er < 38 °C.
Overfølsomhetsreaksjoner	Mild eller moderat	Avvent behandlingen til løsning av eventuell mild eller moderat overfølsomhetsreaksjon. Gjenoppta ELZONRIS med samme infusjonshastighet.

Tabell 2: Retningslinjer for håndtering av kapillærlekkasjesyndrom (CLS)

Tidspunkt for presentasjon	CLS tegn/symptom	Anbefalt tiltak	ELZONRIS doseringsstyring
Før første dose med ELZONRIS i syklus 1	Serumalbumin < 3,2 g/dl	Administrer ELZONRIS når serumalbumin $\geq 3,2$ g/dl	

Tidspunkt for presentasjon	CLS tegn/symptom	Anbefalt tiltak	ELZONRIS doseringsstyring
Under ELZONRIS-dosering	Serumalbumin < 3,5 g/dl	Administrer 25 g intravenøst albumin hver 12. time (eller oftere, som praktisk) til serumalbumin er $\geq 3,5$ g/dl OG ikke redusert med $\geq 0,5$ g/dl fra verdien som ble målt før doseringsstart i gjeldende syklus	Avvent doseringen til det relevante CLS-tegn/-symptomet har løst seg ¹
	Serumalbumin redusert med $\geq 0,5$ g/dl fra albuminverdien som ble målt før ELZONRIS-dosering startet i gjeldende syklus		
	En kroppsvekt før dosering som har økt med $\geq 1,5$ kg i forhold til gårsdagens vekt før dosering	Administrer 25 g intravenøst albumin (hver 12. time eller oftere, som praktisk), og styr væskestatus som klinisk indikert (f.eks. generelt med intravenøse væsker og vasopressorer hvis hypotensiv, og med diuretika hvis normotensiv eller hypertensiv), til økningen i kroppsvekt er løst (dvs. økningen ikke lenger er $\geq 1,5$ kg høyere enn gårsdagens vekt før dosering).	
	Ødem, væskeoverbelastning og/eller hypotensjon	Administrer 25 g intravenøst albumin (hver 12. time eller oftere, som praktisk) til serumalbumin er $\geq 3,5$ g/dl. Administrer 1 mg/kg metylprednisolon (eller tilsvarende) pr. dag, inntil løsning av CLS-tegn/-symptom, eller som klinisk indikert. Aggressiv styring av væskestatus og hypotensjon, hvis til stede, som kan omfatte intravenøse væsker og/eller diuretika eller annen blodtrykksbehandling, til løsning av CLS-tegn/-symptom, eller som klinisk indikert.	

¹ Hvis ELZONRIS-dosen avventes:

- Administrasjonen av ELZONRIS kan gjenopptas i samme syklus hvis alle CLS-tegn/-symptomer er løst og pasienten ikke trenger tiltak for å behandle hemodynamisk ustabilitet.
- Administrasjonen bør avventes for resten av syklusen hvis CLS-tegn/-symptomer ikke er løst eller pasienten trenger tiltak for å behandle hemodynamisk ustabilitet (f.eks. det var nødvendig med administrasjon av intravenøse væsker og/eller vasopressorer for å behandle hypotensjon) (også om dette er blitt løst).
- Administrasjon kan bare gjenopptas i neste syklus hvis alle CLS-tegn/-symptomer er blitt løst og pasienten er hemodynamisk stabil.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen data er tilgjengelige for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen data er tilgjengelige for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter over 65 år (se pkt. 5.2). Generelt var sikkerheten lik for eldre pasienter (≥ 65 år) og pasienter under 65 år som ble behandlet med ELZONRIS.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ELZONRIS hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

ELZONRIS er til intravenøs bruk.

Den tilberedte dosen av fortynnet ELZONRIS skal administreres via en infusjonssprøytepumpe over 15 minutter. Den totale infusjonstiden skal kontrolleres ved hjelp av en infusjonssprøytepumpe for å levere hele dosen og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning innen 15 minutter.

ELZONRIS må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus. Det skal administreres gjennom en dedikert intravenøs ledning og må ikke blandes med andre legemidler (se pkt. 6.2).

Før infusjon skal venøs tilgang etableres og opprettholdes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For instruksjoner om tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom (CLS), inkludert livstruende og dødelige tilfeller, er rapportert med de fleste hendelser i løpet av de første fem dagene i den første behandlingssyklusen. De hyppigste tegn og symptomer på CLS inkluderte vektøkning, hypoalbuminemi og hypotensjon. Forekomsten av vektøkning, hypoalbuminemi, hypotensjon og økt alkalisk fosfatase i blod er alle høyere blant pasienter som opplevde CLS sammenlignet med pasienter som ikke opplevde CLS. Nyresvikt og akutt nyreskade har blitt rapportert hos to pasienter med BPDCN og hos en pasient med AML sekundært til CLS (se pkt. 4.8).

Før behandling startes, må det være sikkert at pasienten har tilstrekkelig hjertefunksjon og serumalbumin $\geq 3,2$ g/dl. Under behandlingen må serumalbuminnivået overvåkes regelmessig før hver dose startes eller oftere, som klinisk indikert. I tillegg skal pasientene undersøkes for andre tegn/symptomer på CLS, inkludert vektøkning, ny eller forverret ødem, inkludert lungeødem, samt hypotensjon, inkludert hemodynamisk ustabilitet (se tabell 2).

Pasientene bør gjøres oppmerksom på hvordan CLS-symptomer identifiseres og når de må søke øyeblikkelig legehjelp. Intravenøst tilskudd av albumin og doseringsavbrudd kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med ELZONRIS. Vanlige rapporterte reaksjoner inkluderer utslett (generalisert/makulopapulært); tungpustethet; pruritus; angioødem; hevelse i ansikt; og rødming (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for overfølsomhetsreaksjoner under behandlingen. Avhengig av alvorlighetsgrad og nødvendige inngrep, kan behandlingen midlertidig avventes og gjenopptas etter at symptomene har blitt løst (se pkt. 4.2).

Hematologiske avvik

Trombocytopeni og nøytropeni er rapportert hos pasienter behandlet med ELZONRIS-monoterapi (se pkt. 4.8). De fleste av hendelsene ble rapportert i syklus 1 og syklus 2 av behandlingen, var ikke dosebegrensende og gjentok seg ikke i påfølgende sykluser. Pasienter bør rutinemessig overvåkes og behandles som klinisk indikert.

Tumorlysesyndrom

ELZONRIS kan forårsake tumorlysesyndrom (TLS), som kan være dødelig som et resultat av den raske antitumoraktiviteten (se pkt. 4.8).

Identifiser TLS basert på klinisk presentasjon og symptomer, inkludert akutt nyresvikt, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperurikemi eller hyperfosfatemi fra tumorlyse. Pasienter som vurderes å ha høy risiko for TLS på grunn av høy tumorbyrde, skal behandles som klinisk indikert, inkludert korreksjon av elektrolyttavvik, overvåkning av nyrefunksjon og væskebalanse, samt administrasjon av støttende pleie.

Levertoksisitet

Behandling med ELZONRIS har vært forbundet med forhøyede leverenzymmer (se pkt. 4.8). Akutt leversvikt og leverencefalopati har blitt rapportert hos en pasient behandlet med en høyere dose (16 mikrogram/kg) med ELZONRIS. Under behandlingen må ALT- og AST-nivåene overvåkes regelmessig før hver dose startes. Avvent behandlingen midlertidig hvis transaminaser stiger til mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen, og fortsett behandlingen når transaminaseforhøyningen er $\leq 2,5$ ganger den øvre normalgrensen (se pkt. 4.2).

Plexus choroideus-lesjoner

Betennelse i plexus choroideus ble identifisert under prekliniske studier (se pkt. 5.3). Selv om dette ikke er observert i kliniske studier anbefales det at en fullstendig klinisk undersøkelse og undersøkelse med nevrologisk avbildning, inkludert funduskopi og MR-avbildning av hjernen, utføres hvis det oppstår kliniske symptomer eller tegn som tyder på skade på sentralnervesystemet (CNS).

CNS-involvert BPCDN

Passasjen av tagraksofusp gjennom blod-hjernebarrieren er ukjent. Andre behandlingsalternativer bør vurderes hvis CNS-sykdom er til stede.

Kvinner som kan bli gravide/prevensjon

Hos kvinner som kan bli gravide må en negativ graviditetstest avlegges innen 7 dager før behandlingsstart. Effektiv prevensjon skal brukes før den første dosen administreres, og i minst en uke etter den siste dosen.

Arvelig fruktoseintoleranse

Pasienter med arvelig fruktoseintoleranse må ikke gis dette legemidlet med mindre det er strengt nødvendig.

En detaljert historikk må tas av hver pasient med hensyn til symptomer på arvelig fruktoseintoleranse før han/hun blir gitt dette legemidlet.

Natriumfølsomhet

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon

Hos kvinner som kan bli gravide må en negativ graviditetstest avlegges innen 7 dager før behandlingsstart. Effektiv prevensjon skal brukes før den første dosen administreres, og i minst en uke etter den siste dosen.

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av ELZONRIS hos gravide kvinner.

Reproduksjonsstudier på dyr har ikke blitt utført med tagraksofusp (se pkt. 5.3).

ELZONRIS skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med tagraksofusp.

Amming

Det er ukjent om tagraksofusp/metabolitter utskilles i morsmelk.

En risiko ved amming av nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Amming bør avbrytes under behandling med ELZONRIS og i minst en uke etter siste dose.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført med tagraksofusp (se pkt. 5.3). Det finnes ingen data om effekten av tagraksofusp på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ELZONRIS har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen som kan oppstå under behandling med ELZONRIS er kapillærlekkasjesyndrom (se pkt. 4.2 og 4.4), som ble rapportert hos 18 % av pasienter med en median tid på 6 dager til utbrudd av kapillærlekkasjesyndrom.

Bivirkninger som oppstod hos ≥ 20 % av pasientene som ble behandlet med ELZONRIS var hypoalbuminemi, økte transaminaser, trombocytopeni, kvalme, utmattelse og feber.

Bivirkninger grad 3 og over i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (felles terminologikriterier for bivirkninger) og som forekom hos > 5 % av pasienter, var økte transaminaser, trombocytopeni og anemi.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningsfrekvensen er oppført etter MedDRA-organklasser (SOC) på det foretrukne begrepsnivået. Frekvensen av forekomsten av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Bivirkningene beskrevet i dette punktet ble identifisert i kliniske studier av pasienter med hematologiske maligniteter (N=176), inkludert 89 pasienter med BPDCN. I disse studiene ble ELZONRIS administrert som monoterapi ved doser på 7 mikrogram/kg (12/176, 7 %), 9 mikrogram/kg (9/176, 5 %) og 12 mikrogram/kg (155/176, 88 %). Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger hos pasienter med BPDCN var tilsvarende de som ble observert i hele den studerte populasjonen.

Tabell 3: Liste over bivirkninger i tabellform etter MedDRA-organklasssesystem

MedDRA-organklasssesystem	Frekvensen av alle CTCAE-grader	Frekvens av CTCAE grad 3 og over
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige Cellulitt Mindre vanlige Lungebetennelse Urinveisinfeksjon Tannkjøttbetennelse	Ingen
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Trombocytopeni Anemi Vanlige Febril nøyтроpeni Nøyтроpeni Leukopeni Leukocytose Lymfopeni	Svært vanlige Trombocytopeni Vanlige Febril nøyтроpeni Anemi Nøyтроpeni Leukopeni Lymfopeni Mindre vanlige Leukocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Cytokinfrigjøringssyndrom	Mindre vanlige Cytokinfrigjøringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Hypoalbuminemi Vanlige Nedsatt appetitt Tumorlysesyndrom Hyperglykemi Hyperurikemi Hypokalsemi Hypomagnesemi Hyponatremi Hypokalemi Hyperkalemi Hyperfosfatemi Mindre vanlige Hypofosfatemi Laktacidose Acidose	Vanlige Tumorlysesyndrom Hyperglykemi Hypoalbuminemi Hyponatremi Mindre vanlige Hyperurikemi Hypokalsemi Hypokalemi Laktacidose Acidose
Psykiatriske lidelser	Vanlige Forvirringstilstand Mindre vanlige Angst Depresjon Søvnløshet Endring i mental status	Ingen
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Synkope Hodepine Svimmelhet Mindre vanlige Encefalopati Metabolisk encefalopati Cerebrovaskulær ulykke Lammelse i ansikt Smaksforstyrrelse Tilbakefall av multippel sklerose Søvnighet Parestesi Parosmi Perifer motorisk nevropati Perifer sensorisk nevropati	Vanlige Synkope Mindre vanlige Cerebrovaskulær ulykke Metabolisk encefalopati

MedDRA- organklasser	Frekvensen av alle CTCAE-grader	Frekvens av CTCAE grad 3 og over
Øyesykdommer	Vanlige Uskarpt syn Mindre vanlige Konjunktival blødning Okulær hyperemi Mouches volantes	Ingen
Hjertesykdommer	Vanlige Perikardeffusjon Takykardi Sinustakykardi Mindre vanlige Ventrikkelflimmer Supraventrikulære ekstrasystoler Atrieflimmer Bradykardi Hjerteinfarkt	Mindre vanlige Ventrikkelflimmer Perikardeffusjon Sinustakykardi Hjerteinfarkt
Karsykdommer	Svært vanlige Kapillærlekkasjesyndrom Hypotensjon ^a Vanlige Rødming Mindre vanlige Hypertensjon Hematom	Vanlige Kapillærlekkasjesyndrom Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Hypoksi Lungeødem Dyspné Epistaksis Pleuraeffusjon Hoste Mindre vanlige Respirasjonssvikt Tungpustethet Orofaryngeal smerte Takypné	Vanlige Hypoksi Lungeødem Mindre vanlige Respirasjonssvikt Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Kvalme Oppkast Vanlige Dysfagi Diaré Stomatitt Dyspepsi Tørr munn Forstoppelse Mindre vanlige Oppsvulmet mage Magesmerter Blødning i tannkjøtt Blemmer på tungen Hematom i tungen	Mindre vanlige Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige Hyperbilirubinemi	Ingen
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Kløe Utslett ^b Hyperhidrose Petekkier Mindre vanlige	Mindre vanlige Angioødem Utslett

MedDRA- organklassesystem	Frekvensen av alle CTCAE-grader	Frekvens av CTCAE grad 3 og over
	Angioødem Hevelse i ansikt Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Urtikaria Alopesi Smerter i huden Stasedermatitt Kaldsvette Tørr hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Smerter i rygg Smerter i ben Myalgi Artralgi Smerter i ekstremiteter Muskelsvakhhet Mindre vanlige Smerter i muskler og skjelett Coccygodynia Muskelspasmer Rabdomyolyse	Mindre vanlige Smerter i rygg Artralgi Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige Akutt nyreskade Mindre vanlige Nyresvikt Urinretensjon Smerter i urinvei Pollakisuri Proteinuri	Mindre vanlige Akutt nyreskade
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Fever Frysninger Utmattelse ^c Perifert ødem ^d Vanlige Influensalignende sykdom Smerter i brystet Smerter Uvelhet Mindre vanlige Intoleranse for medisiner Hypotermi Systemisk inflammatorisk responssyndrom	Vanlige Utmattelse Mindre vanlige Fever Frysninger Perifert ødem Intoleranse for medisiner
Undersøkelser	Svært vanlige Økte transaminaser ^c Økt vekt Vanlige Forlenget elektrokardiogram-QT Økt alkalisk fosfatase i blodet Økt kreatinin i blodet Økt laktatdehydrogenase i blodet Økt kreatinkinase i blodet Aktivert partiell tromboplastintid forlenget Økt internasjonalt normalisert forhold Mindre vanlige Redusert fibrinogen i blodet Positiv bakterieprøve Redusert vekt	Svært vanlige Økte transaminaser Mindre vanlige Forlenget elektrokardiogram-QT Økt laktatdehydrogenase i blodet Positiv bakterieprøve

MedDRA- organklasser	Frekvensen av alle CTCAE-grader	Frekvens av CTCAE grad 3 og over
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige Infusjonsrelatert reaksjon Kontusjon	Mindre vanlige Infusjonsrelatert reaksjon

^a Inkluderer prosessuell hypotensjon, ortostatisk hypotensjon

^b Inkluderer pustulært utslett, makulopapulært utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett

^c Inkluderer asteni, slapphet

^d Inkluderer generalisert ødem, ødem, perifer hevelse, væskeretensjon, væskeoverbelastning, periorbitalt ødem, hypervolemi

^e Inkluderer økt ALAT/ASAT, økt leverfunksjonsprøve, økt leverenzymer

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom ble rapportert hos 18 % (32/176), med 12 % (21/176) grad 2, 3 % (6/176) grad 3, 1 % (2/176) grad 4 og dødelig hos 1,7 % (3/176). Av de 25 pasientene som gjenopptok behandlingen etter å ha opplevd en hendelse med kapillærlekkasjesyndrom, opplevde bare 1 pasient at kapillærlekkasjesyndrom kom tilbake. Mediantiden til begynnelsen av kapillærlekkasjesyndrom var kort (6 dager), og alle pasientene, bortsett fra 2, opplevde at kapillærlekkasjesyndrom startet i syklus 1. Ingen pasienter opplevde at kapillærlekkasjesyndrom startet etter syklus 2. Den totale forekomsten av kapillærlekkasjesyndrom var lik hos pasienter med BPDCN (20 %, 18/89), inkludert 12 % (11/89) grad 2, 2 % grad 3 (2/89), 2 % grad 4 (2/89) og 3 dødelige tilfeller (3 %). Det er krav om at pasientene har tilstrekkelig hjertefunksjon før de administreres ELZONRIS (se pkt. 4.2 og 4.4).

Levertoksisitet

ALAT- og ASAT-forhøyelser ble rapportert som bivirkninger hos henholdsvis 47 % (83/176) og 46 % (81/176) av pasientene som ble behandlet med ELZONRIS monoterapi. $\geq$ Grad 3 ALAT- og ASAT-økninger ble rapportert hos henholdsvis 23 % (40/176) og 23 % (40/176). Forhøyede leverenzymer forekom hos de fleste pasientene i syklus 1 og var reversible etter doseavbrudd (se pkt. 4.4). Lignende begynnelsestid og forekomst ble observert hos pasienter med BPDCN, og 51 % (45/89) av pasientene opplevde bivirkninger av ALAT- og ASAT-forhøyninger, med $\geq$ grad 3 ALAT og ASAT økt rapportert hos henholdsvis 28 % (25/89) og 29 % (26/89). To pasienter med BPDCN oppfylte laboratoriekriteriene for Hys lov; i begge tilfeller ble laboratorieavvik registrert i syklus 1.

Hematologiske avvik

Trombocytopeni ble rapportert hos 30 % (53/176) av pasientene som ble behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 35 % (31/89) av pasientene med BPDCN. Trombocytopeni grad $\geq$ 3 ble rapportert hos 23 % (40/176) av pasientene som ble behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 26 % (23/89) av pasientene med BPDCN. De fleste trombocytopenihendelsene ble rapportert i syklus 1 og syklus 2 av behandlingen. Nøytropeni ble rapportert hos 9 % (15/176) av pasientene som ble behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 11 % (10/89) av pasientene med BPDCN, med hendelser $\geq$ grad 3 henholdsvis rapportert hos 6 % (11/176) og 8 % (7/89).

Overfølsomhet

Reaksjoner som er representative for overfølsomhet ble rapportert hos 19 % (33/176) av pasientene som ble behandlet med ELZONRIS monoterapi og hos 17 % (15/89) av pasientene med BPDCN, med hendelser $\geq$ grad 3 henholdsvis rapportert hos 3 % (6/176) og 4 % (4/89) (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

Immunrespons ble evaluert ved vurdering av serumbindingsreaktivitet mot tagraksofusp (antilegemiddelantistoffer; ALA) og nøytraliserende antistoffer ved inhibering av funksjonell aktivitet. Immunrespons ble vurdert ved hjelp av to immunitetsanalyser. Den første analysen oppdaget reaktivitet rettet mot tagraksofusp (ALA), og den andre analysen oppdaget reaktivitet mot interleukin-

3 (IL3)-delen av tagraksofusp. To cellebaserte analyser ble brukt til å undersøke tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer ved inhibering av en cellebasert funksjonell aktivitet.

Hos 190 pasienter som ble behandlet med ELZONRIS i fire kliniske studier:

- 94 % (176/187) av pasientene som kunne vurderes for tilstedeværelse av eksisterende ALA ved baseline før behandling ble bekreftet positive, der 27 % var positive for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer. Den høye utbredelsen av ALA ved baseline var forventet på grunn av vaksinerings mot difteri.
- 100 % (N=170) av pasientene som kunne evalueres for behandlingsfremkallende ALA, testet positivt, og de fleste pasientene viste en økning i ALA-titer ved slutten av syklus 2 med ELZONRIS.
- 92 % (155/169) av ALA-positive pasienter som kunne evalueres for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer etter behandling, var positive for nøytraliserende antistoffer.
- 75 % (129/171) av pasientene som kunne evalueres for behandlingsfremkallende anti-IL3-antistoffer, ble testet positive, der de fleste pasientene testet positive i syklus 3 med ELZONRIS.
- 74 % (93/126) av pasientene som testet positive for anti-IL3-antistoffer og som kunne vurderes for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer, var positive for nøytraliserende antistoffer

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert noen tilfeller av overdose med ELZONRIS. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal gis umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler; andre antineoplastiske midler
ATC-kode: L01XX67

Virkningsmekanisme

Tagraksofusp er et CD123-rettet cytotoxin sammensatt av rekombinant humant interleukin-3 (IL3) og avkortet difteritoksin (DT)-fusjonsprotein som retter seg mot CD123-uttrykkende celler. Tagraksofusp hemmer irreversibelt proteinsyntese av målceller ved å inaktivere forlengelsesfaktor 2 (EF2), noe som resulterer i apoptose (celledød).

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie STML-401-0114 var en flertrinns- (trinn 1 doseeskalerings, trinn 2 utvidelse, trinn 3 bekreftende, trinn 4 fortsettende tilgang), ikke-randomisert, åpen, multisenterstudie av ELZONRIS. ELZONRIS ble administrert til 65 tidligere ubehandlede og 19 tidligere behandlede voksne pasienter med BPDCN i henhold til WHO-klassifisering, som fikk en dose på 12 mikrogram/kg på dag 1–5 av flere 21-dagerssykluser (Tabell 4). Pasienter som hadde kjent aktiv eller mistenkt CNS-leukemi, ble

ikke inkludert i studien. Det primære endepunktet var raten av fullstendig respons (FR: fullstendig løsning av sykdommen)/klinisk fullstendig respons (FRk: FR med gjenværende hudabnormalitet som ikke indikerer aktiv sykdom). Over alle de 65 tidligere ubehandlede pasientene resulterte ELZONRIS i en FR-/FRk-rate på 56,9 % (95 % KI: 44,0, 69,2). Dette inkluderte 13 pasienter i den bekreftende effektkohorten, der FR-/FRk-raten var 53,8 % (95 % KI: 25,1, 80,8). (Tabell 5).

Pasientenes baseline-egenskaper er presentert i tabell 4 og viktige effektmål i tabell 5.

Tabell 4: Baseline-demografi for pasienter med behandlingsnaiv BPDCN som ble behandlet med 12 mikrogram/kg med ELZONRIS

Parameter	Behandlingsnaiv BPDCN N=65
Kjønn, N (%)	
Mann	52 (80)
Kvinne	13 (20)
Rase, N (%)	
Hvit	57 (88)
Annet	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)
Benmarg	32 (49)
Perifert blod	17 (26)
Lymfeknuter	33 (51)
Visceral	10 (15)

Tabell 5: Effektmål for pasienter med behandlingsnaiv BPDCN som ble behandlet med 12 mikrogram/kg med ELZONRIS

Parameter	Bekreftende kohort N=13	Behandlingsnaiv BPDCN N=65
Responstrate		
FR/FRk*-rate, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95 % KI)	(25,1, 80,8)	(44,0, 62,9)
Varighet av FR/FRk (måneder)**		
Median	IB***	7,3
Minimum, Maksimum	4,7, 28,5	0,7, 49,1
Total responstrate, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95 % KI)	(46,2, 95,0)	(63,1, 85,2)
«Bridge» til stamcelletransplantasjon		
Rate, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95 % KI)	(19,2, 74,9)	(21,2, 45,1)
Total overlevelse		

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

*FRk er definert som fullstendig respons med gjenværende hudabnormalitet som ikke indikerer aktiv sykdom.

**Varigheten av FR/FRk inkluderer pasienter som er «bridged» til stamcelletransplantasjon.

***Ikke beregnet.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ELZONRIS i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved BPDCN (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken for tagraksofusp har blitt evaluert hos 43 pasienter med BPDCN. De fleste pasientene (n=38) hadde allerede eksisterende antilegemiddelantistoffer (ALA) mot difteritoksin (DT)-komponenten på grunn av tidligere vaksinasjon. Eksisterende ALA-er resulterte i høyere clearance og lavere tagraksofusp-konsentrasjoner. Under behandlingen utviklet alle pasientene høyt ALA-titer og reduserte nivåene med fri tagraksofusp betydelig (se nedenfor). Alle dataene referert til nedenfor er basert på frie tagraksofusp-konsentrasjoner hos BPDCN-pasienter uten eksisterende antilegemiddelantistoffer (ALA, n=5) i første behandlingssyklus. Beskrivende informasjon er inkludert for BPDCN-pasienter med eksisterende ALA-er (n=38).

Distribusjon

Etter administrering av ELZONRIS 12 mikrogram/kg via 15-minutters infusjon hos pasienter med BPDCN uten eksisterende antilegemiddelantistoffer (ALA, N=5), var gjennomsnittlig (standard avvik – SA) ubundet område under plasmalegemiddelkonsentrasjon over tidskurve (AUC_{ubundet}) av fri tagraksofusp på dag 1 i første behandlingssyklus (S1D1) 230 (123) timer*mikrogram/l og maksimal ubundet plasmakonsentrasjon (C_{maks}) var 162 (58,1) mikrogram/l.

Gjennomsnittlig (SA) distribusjonsvolum for fri tagraksofusp på S1D1 var 5,1 (1,9) liter hos 4 pasienter med BPDCN uten eksisterende ALA.

Eliminasjon

Det forventes at tagraksofusp blir nedbrutt til peptider og deres bestanddeler av aminosyrer gjennom proteolyse, uten involvering av CYP eller transportører.

Gjennomsnittlig (SA) clearance av fri tagraksofusp ved S1D1 var 7,1 (7,2) l/time hos 4 pasienter med BPDCN uten eksisterende ALA, og gjennomsnittlig (SA) terminalhalveringstid for tagraksofusp var 0,7 (0,3) timer.

Dannelse av antilegemiddelantistoffer som påvirker farmakokinetikken

Pasienter med eksisterende ALA hadde lavere ubundne tagraksofusp-plasmakonsentrasjoner (AUC og C_{maks}) ved S1D1 enn pasienter uten eksisterende ALA. På grunn av begrensningen av den bioanalytiske metoden i nærvær av ALA, kan kvantitative farmakokinetiske parametere ikke gis for disse pasientene.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Data som ble innhentet i syklus 3 viste økt titer av ALA-er og betydelig reduserte frie tagraksofusp-konsentrasjoner. Klinisk effekt har imidlertid blitt demonstrert utover syklus 1 til tross for redusert eksponering. På grunn av begrensningen av den bioanalytiske metoden, er bruken av frie tagraksofusp-konsentrasjoner som en prediktor for respons, begrenset.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

På grunn av begrensningen av den bioanalytiske metoden, anses farmakokinetikken til tagraksofusp hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og effekten av kroppsvekt, alder og kjønn å være ukjent.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til tagraksofusp har ikke blitt undersøkt i den pediatriske populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenisitet- eller gentoksisitetstudier har ikke blitt utført med tagraksofusp. Tagraksofusp er et rekombinant protein og forventes derfor ikke å interagere direkte med DNA.

Ved menneskelig-ekvivalente doser som er større enn eller tilsvarende 1,6 ganger den anbefalte dosen basert på kroppsoverflate, ble alvorlig tubulær degenerasjon/nekrose observert i nyrer hos cynomolgusaper. Ved menneskelig-ekvivalente doser tilsvarende den anbefalte dosen, ble det observert degenerasjon/nekrose av plexus choroideus i hjernen hos cynomolgusaper. Disse funnene ble vanligvis notert etter 5 dager med daglig dosering. Reversibiliteten av dette funnet ble ikke vurdert ved lavere doser, men funnet var irreversibelt og ble gradvis alvorligere ved en menneskelig-ekvivalent dose som var 1,6 ganger den anbefalte dosen, 3 uker etter at doseringen ble stanset. Disse funnene i nyrer og plexus choroideus anses å være relevante for den kliniske situasjonen.

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført med tagraksofusp. En litteraturbasert risikovurdering antyder at eksponering for eksogen IL3 eller blokkering av IL3-signalering kan ha embryo-toksiske effekter på fosterhematopoiese og utvikling av embryo-foster. Effektene av eksponering for difteritoksin for utviklingen av placenta og embryo-foster er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Trometamol
Natriumklorid
Sorbitol (E420)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter åpning

Fra et mikrobiologisk synspunkt, når legemidlet er åpnet, skal det fortynnes og infunderes umiddelbart.

Etter tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 4 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres frossent ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Må ikke fryses igjen etter opptining.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I pluss hetteglass med butylgummipropp og «flip-off»-forsegling av aluminium/plast, som inneholder 1 ml konsentrat.

Pakningsstørrelse med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Prosedyrer for riktig håndtering, inkludert personlig verneutstyr (f.eks. hansker), og destruksjon av kreftmedisiner bør følges.

Infusjonsvæsken skal tilberedes av helsepersonell som bruker riktig aseptisk teknikk hele tiden dette legemidlet håndteres.

Tilberedelse og administrasjon

Tilberedelse av infusjonen

Sørg for at følgende komponenter, som er nødvendige for tilberedelse og administrasjon av dosen, er tilgjengelige før ELZONRIS tines opp:

- En infusjonssprøytepumpe
- Et tomt 10 ml sterilt hetteglass
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Tre 10 ml sterile sprøyter
- En 1 ml steril sprøyte
- En Y-kobling med mini-dobbeltsikring
- Mikroborledninger
- Ett 0,2 µm lavt proteinbindende inline-filter av polyetersulfon

Bruk bare hvis løsningen er klar og fargeløs eller har noen få hvite til gjennomsiktige partikler.

La hetteglassene tine ved 25 °C eller lavere i opptil 1 time i ytteremballasjen. Hetteglasset skal ikke fryses igjen etter opptining.

Beregning av doseringsmengde

Beregning av total ELZONRIS-dose (ml) som skal administreres (se pkt. 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS-dose (mikrogram/kg)} \times \text{pasientens kroppsvekt (kg)}}{\text{Fortynnet hetteglasskonsentrasjon (100 mikrogram/ml)}} = \text{Total dose (ml) til administrasjon}$$

En tottrinnsprosess er nødvendig for tilberedningen av den endelige ELZONRIS-dosen:

Trinn 1 – Tilberedning av 10 ml med 100 mikrogram/ml ELZONRIS

- Bruk en steril 10 ml sprøyte og overfør 9 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til et tomt sterilt 10 ml hetteglass.
- Bland innholdet i ELZONRIS-hetteglasset ved å bruke en forsiktig virvelbevegelse, ta av lokket og, med en steril 1 ml sprøyte, trekk 1 ml opptint ELZONRIS ut av hetteglasset med legemidlet.
- Overfør den ene milliliteren med ELZONRIS til hetteglasset på 10 ml som inneholder 9 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Vend hetteglasset forsiktig minst 3 ganger for å blande innholdet. Ikke rist kraftig.
- Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen av ELZONRIS 100 mikrogram/ml.

Trinn 2 – Forberedning av ELZONRIS-infusjonssettet.

- Beregn nødvendig volum av fortynnet ELZONRIS (100 mikrogram/ml) i henhold til pasientens vekt.
- Trekk ut ønsket volum i en ny sprøyte. Gjenta trinn 1 med et annet hetteglass med ELZONRIS hvis mer enn 10 ml fortynnet ELZONRIS (100 mikrogram/ml) er nødvendig for den beregnede pasientdosen. Merk ELZONRIS-sprøyten.
- Forbered en separat sprøyte med minst 3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som skal brukes til å skylle administrasjonssettet når ELZONRIS-dosen er gitt.
- Merk skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Koble skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til den ene armen på Y-koblingen og sørg for at klemmen er lukket.
- Koble sprøyten med legemidlet til den andre armen på Y-koblingen og sørg for at klemmen er lukket.
- Koble terminalenden av Y-koblingen til mikroborledningen.
- Ta av hetten fra tilførselssiden av 0,2 µm-filteet og fest den til terminalenden av mikroborledningen.
- Fjern klemmen fra armen på Y-koblingen som er koblet til skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Fyll Y-koblingen opp til krysset (ikke fyll hele infusjonssettet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning). Fest klemmen igjen på Y-koblingsledningen på spylearmen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Ta av hetten på terminalenden av 0,2 µm-filteet og sett den til siden. Fjern klemmen fra armen på Y-koblingen som er koblet til legemiddelsprøyten, og fyll hele infusjonssettet, inkludert filteet. Sett hetten tilbake på filteet og fest klemmen igjen på Y-koblingsledningen på produktsiden. Infusjonssettet er nå klart til å levere doseadministrasjonen.

Den fortynnede løsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

Administrasjon

1. Etabler venøs tilgang og vedlikehold med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
2. Administrer den tilberedte dosen med ELZONRIS via infusjon med en infusjonssprøytepumpe over 15 minutter. Den totale infusjonstiden vil bli kontrollert ved hjelp av en infusjonssprøytepumpe for å levere hele dosen og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning over 15 minutter.
3. Sett ELZONRIS-sprøyten inn i infusjonssprøytepumpen, åpne klemmen på ELZONRIS-siden av Y-koblingen og administrer den tilberedte dosen med ELZONRIS.
4. Når ELZONRIS-sprøyten er tømt, fjern den fra pumpen og plasser skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i infusjonssprøytepumpen.
5. Åpne klemmen på skyllesiden av Y-koblingen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og fortsett infusjonen via infusjonssprøytepumpen ved den forutbestemte strømningshastigheten for å trykke den gjenværende ELZONRIS-dosen ut av infusjonsledningen for å fullføre administrasjonen.

Destruksjon

ELZONRIS er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/20/1504/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. januar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. ILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av ELZONRIS i hver medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen avtale innholdet og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med kompetent nasjonal myndighet.

Opplæringsprogrammet er rettet mot helsepersonell for å øke deres bevissthet rundt tidlige tegn og symptomer på spesifikke bivirkninger som er forbundet med kapillærlekkasjesyndrom.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle helsepersonell som forventes å bruke ELZONRIS i hver medlemsstat der ELZONRIS markedsføres, får følgende opplæringspakke:

- Veiledning for helsepersonell
- Pasientvarslingskort
- **Veiledning for helsepersonell:**
 - o Beskrivelse av kapillærlekkasjesyndrom, som kan oppstå med ELZONRIS
 - o Før ELZONRIS-behandlingen startes, skal hjertefunksjon og serumalbumin sjekkes
 - o Under behandlingen må serumalbumin, vektøkning, nyoppstått eller forverret ødem, inkludert lungeødem, samt hypotensjon, inkludert hemodynamisk ustabilitet, overvåkes
 - o Informer pasienten om risikoen for kapillærlekkasjesyndrom og hvordan symptomene på kapillærlekkasjesyndrom gjenkjennes
 - o Gi pasientene pasientvarslingskort
- **Pasientvarslingskort:**
 - o At ELZONRIS-behandling kan øke den potensielle risikoen for kapillærlekkasjesyndrom
 - o Tegn eller symptomer på kapillærlekkasjesyndrom
 - o Pasienter som opplever eller mistenker kapillærlekkasjesyndrom må umiddelbart ta kontakt med personen som forskrev legemidlet
 - o Kontaktinformasjon for personen som forskriver ELZONRIS

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å samle inn ytterligere data om sikkerheten og effekten av ELZONRIS, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av en studie basert på et register hos pasienter med blastisk plasmacytoid dendrittisk celleneoplasi (BPDCN) i henhold til en avtalt protokoll.	Rapporter skal sendes inn som en del av den årlige revurderingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ELZONRIS 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tagraksofusp

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 mg tagraksofusp i 1 ml konsentrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Trometamol, natriumklorid, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 mg/ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres i frossen tilstand
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1504/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Parti

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ELZONRIS 1 mg/ml sterilt konsentrat
tagraksofusp
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Parti

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg/ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ELZONRIS 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tagraksofusp

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ELZONRIS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt ELZONRIS
3. Hvordan ELZONRIS blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ELZONRIS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ELZONRIS er og hva det brukes mot

ELZONRIS inneholder virkestoffet tagraksofusp. Tagraksofusp, som er et legemiddel mot kreft, er laget av to proteiner fra forskjellige kilder. Ett av proteinene kan drepe kreftceller. Dette proteinet leveres til kreftcellen av det andre proteinet.

ELZONRIS brukes til å behandle voksne pasienter med blastisk plasmacytoid dendrittisk celleneoplasi (BPDCN).

BPDCN er en kreft av en sjelden type umodne immunceller, kalt «plasmacytoide dendritiske celler». Den kan påvirke mange organer, inkludert hud, benmarg og lymfeknuter.

2. Hva du må vite før du blir gitt ELZONRIS

Bruk ikke ELZONRIS

- dersom du er allergisk overfor tagraksofusp eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker ELZONRIS og under behandlingen hvis du:

- plutselig går opp i vekt etter start av behandlingen, får ny eller forverret hevelse i ansikt, lemmer eller ledd (ødem) eller svimmelhet (et symptom på lavt blodtrykk). Dette kan være tegn på en potensielt livstruende tilstand som er kjent som kapillærlekkasjesyndrom. For ytterligere informasjon se «Kapillærlekkasjesyndrom» i pkt. 4.
- får en plystrende lyd når du puster (tungpustethet) eller har pustevansker, elveblest/utslett, kløe eller hevelse (tegn på en allergisk reaksjon).
- har blitt fortalt at du har et lavt nivå med blodplater i blodet (trombocytopeni).

- har blitt fortalt at du har et lavt nivå av en type hvitt blodlegeme som kalles en nøytrofil (nøytropeni).
- har svimmelhet, redusert vannlating, forvirring, oppkast, kvalme, hevelse, kortpustethet eller endringer i hjerterytmen (tegn på tumorlysesyndrom).
- har unormale leverprøveresultater (et mulig tegn på alvorlig leverskade).
- har arvelig fruktoseintoleranse (HFI), en sjelden genetisk sykdom som betyr at du ikke kan bryte ned sukker i mat og drikke.
- har nyre- eller leverproblemer.
- begynner å få hodepiner eller føler deg forvirret eller døsig, eller har problemer med tale, syn eller hukommelse.
- har blitt fortalt at du har kreft i sentralnervesystemet (CNS). Du kan få en annen medisin for å behandle dette.

Legen din vil overvåke deg og utføre regelmessige blodprøver for å sikre at det er trygt for deg å bruke dette legemidlet. Hvis du har problemer, kan behandlingen din midlertidig stoppes og startes på nytt når du føler deg bedre.

Barn og ungdom

ELZONRIS anbefales ikke til personer under 18 år. Dette er fordi det finnes begrenset informasjon om hvor godt det fungerer i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og ELZONRIS

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid, med mindre du og legen din bestemmer at fordelene for deg oppveier den potensielle risikoen for det ufødte barnet.

Du bør ikke amme under behandling med ELZONRIS og i minst 1 uke etter siste dose. Det er ikke kjent om ELZONRIS utskilles i morsmelk.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid vil du ta en graviditetstest ca. en uke før du starter behandling med ELZONRIS.

Du må fortsette å bruke prevensjon i minst 1 uke etter den siste dosen med ELZONRIS. Snakk med legen om hva som er den beste prevensjonsmetoden for deg og før du slutter å bruke prevensjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at tagraksofusp påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

ELZONRIS inneholder sorbitol (E420) og natrium

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du har arvelig fruktoseintoleranse (HFI), som er en sjelden genetisk sykdom, kan du ikke få dette legemidlet. Pasienter med arvelig fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose, noe som kan forårsake alvorlige bivirkninger.

Du må si ifra til legen din før du mottar dette legemidlet hvis du har arvelig fruktoseintoleranse eller du ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi du føler deg kvalm, kaster opp eller får ubehagelige virkninger, som oppblåsthet, magekramper eller diaré.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan ELZONRIS blir gitt

ELZONRIS vil bli gitt til deg på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en lege.

Ca. en time før behandlingen begynner vil du få medisiner for å forhindre en allergisk reaksjon, inkludert antihistaminer, kortikosteroid og paracetamol.

Mengden med ELZONRIS du blir gitt er basert på kroppsvekten din og blir beregnet av legen din. Den anbefalte daglige dosen er 12 mikrogram pr. kilo kroppsvekt. Den blir gitt som et 15-minutters drypp inn i en blodåre (intravenøs infusjon), en gang daglig, de første 5 dagene av en 21-dagers syklus.

Den første syklusen vil bli gitt på sykehus. Du vil bli overvåket for eventuelle bivirkninger under behandlingen og i minst 24 timer etter siste dose.

Du vil vanligvis ha mer enn en behandlingssyklus. Legen din vil bestemme hvor mange behandlinger du vil motta.

Hvis den første syklusen ikke forårsaker plagsomme bivirkninger, kan neste behandlingssyklus gis på en klinikk. Du vil bli overvåket under behandlingen.

Dersom du har glemt å ta ELZONRIS

Det er veldig viktig at du møter til alle avtalene for å få ELZONRIS. Hvis du glemmer en avtale må du spørre legen om når du skal få den neste dosen.

Dersom du avbryter behandling med ELZONRIS

Du må ikke avbryte behandlingen med ELZONRIS uten å snakke med legen først. Hvis behandlingen avbrytes kan tilstanden din forverres.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger:

Si ifra til legen din **umiddelbart** hvis du opplever følgende bivirkninger, da du kan komme til å trenge øyeblikkelig legehjelp:

- en, eller en kombinasjon av: vektøkning, hevelse eller svelling som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, oppblåst mage og en følelse av metthet, samt en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg som oftest raskt. De kan være symptomer på en tilstand som kalles «kapillærlekkasjesyndrom», som forårsaker at blodet lekker fra de små blodkarene inne i kroppen. Det vil være nødvendig med øyeblikkelig legehjelp.

Andre bivirkninger:

Kontakt lege dersom du oppdager en av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- Unormale blodprøver (reduerte blodplater [trombocytopeni]; røde blodlegemer [anemi]; redusert albumin i blodet [hypoalbuminemi])
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Kvalme eller oppkast
- Feber (pyreksi)
- Frysninger
- Tretthet (utmattelse)
- Hevelse i lemmer og/eller ledd (perifert ødem)
- Unormale leverfunksjonstester (økt aspartataminotransferase; økt alaninaminotransferase)

- Vektøkning

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Hudinfeksjon (cellulitt)
- Reduserte hvite blodlegemer med/uten feber (nøytropeni, leukopeni, lymfopeni; febril nøytropeni)
- Komplikasjoner fra nedbrytning av kreftceller (tumorlysesyndrom)
- Reaksjon på behandling [inkludert feber, kvalme, hodepine, utslett, rask hjerterytme] (cytokinfrigjøringsyndrom)
- Unormale blodprøver [økte hvite blodlegemer (leukocytose), økt urinsyre i blodet (hyperurikemi); redusert kalsium i blodet (hypokalsemi); redusert magnesium i blodet (hypomagnesemi); redusert natrium i blodet (hyponatremi); redusert kalium i blodet (hypokalemi), økt kalium i blodet (hyperkalemi), økt fosfat i blodet (hyperfosfatemi), økt gallepigment i blodet (hyperbilirubinemi), økt nivå av blodsukker (hyperglykemi)], økt blodkoaguleringsstid (forlenget aktivert partiell tromboplastintid, økt internasjonal normalisert ratio)]
- Redusert appetitt
- Forvirring
- Besvimelse (synkope)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Uskarpt syn
- Væske rundt hjertet (perikardeffusjon)
- Unormal eller rask hjerterytme (takykardi, sinustakykardi)
- Rødming
- Redusert nivå av oksygen i kroppen (hypoksi)
- Væske i lungene (lungeødem)
- Oppsamling av væske rundt lungene som kan forårsake åndenød (pleuraeffusjon)
- Pustevansker (dyspné)
- Neseblødning (epistaksis)
- Hoste
- Vansker med å svelge (dysfagi)
- Diaré
- Forstoppelse
- Tørr munn eller hoven og sår munn (stomatitt)
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Kløende hud (pruritus)
- Utslett
- Overdreven svetting (hyperhidrose)
- Svært små lilla, røde eller brune flekker på huden (petekkier)
- Smerter i skuldre, nakke, hended, ben og/eller armer (smerter i ekstremiteter), bryst, rygg, ledd (artralgi), muskler (myalgi) eller ben.
- Muskelsvakhet
- Nyrene slutter plutselig å virke (akutt nyreskade) og/eller unormale nyrefunksjonstester (økt kreatinin i blodet)
- Influensalignende symptomer som smerte, feber og skjelving
- Smerter i brystet
- Føler deg generelt dårlig (uvelhet)
- Unormal hjerterytme (QT-forlenget elektrokardiogram)
- Økte nivåer av enzymer i blodet sett i blodprøver (laktatdehydrogenase, alkalisk fosfatase og kreatinkinase)
- Rødming, skjelving, anfall, feber, pusteproblemer, lavt blodtrykk, rask hjerterytme, plutselig hevelse i ansikt, tunge, eller problemer med å svelge under infusjonen eller etter infusjonen den første dagen av behandlingen (infusjonsrelatert reaksjon)
- Blåmerker (kontusjon)

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer:

- Lungebetennelse (pneumoni)
- Urinveisinfeksjon

- Tannkjøttssykdom (tannkjøttbetennelse), inkludert blødende tannkjøtt
- Unormale blodprøver [reduisert fosfat i blodet (hypofosfatemi), økt melkesyre i blodet (laktacidose/acidose), reduserte nivåer av blodlevringsprotein (reduisert fibrinogen i blodet)]
- Uvanlige humørsvingninger, inkludert depresjon og angst
- Søvnproblemer (søvnløshet)
- Forstyrrelser i hjernefunksjonen (encefalopati/metabolsk encefalopati)
- Hjerneslag
- Tap av bevegelse i ansiktet (lammelse i ansiktet)
- Vedvarende dårlig smak i munnen (dysgeusi)
- Forverring av multippel sklerose (tilbakefall)
- Døsighet (sømnolens)
- Prikking eller nummenhet (parestesi, perifer sensorisk nevropati)
- Muskelsvakhet (perifer motorisk nevropati)
- Blødning i øyehviten (konjunktival blødning)
- Rødhet i øynene (okulær hyperemi)
- Prikker i synsbildet (mouches volantes)
- Uregelmessig hjerterytme som kan føre til at hjertet stopper (supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikkelflimmer, atrieflimmer)
- Langsom hjerterytme (bradykardi)
- Hjerteinfarkt
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Lungene fungerer ikke som de skal, forårsaker åndenød (respirasjonssvikt)
- Støyende pust (tungpustethet)
- Smerter i munn og/eller hals (orofaryngeal smerte)
- Rask pust (takypné)
- Oppblåst mage og magesmerte
- Blemmer på tungen
- Blodblemmer på tungen (hematom i tungen)
- Hevelse i ansikt, tunge, lemmer eller ledd (angioødem)
- Rødhet, hevelse og smerte i håndflatene og/eller på fotsålene (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)
- Elveblest (urtikaria)
- Hårtap (alopesi)
- Smerter i huden
- Tørr, rød, kløende hud og/eller sår på leggene (stasedermatitt)
- Kaldsvette
- Tørr hud
- Smerter i ledd, muskler og/eller skjelett, inkludert haleben (coccygodyn)
- Muskelspasme
- Muskelsmerter, svakhet, mørk eller brun urin (rabdomyolyse)
- Nyresvikt
- Vansker med vannlating
- Smerter i nedre rygg/mage og/eller smertefull vannlating (smerter i urinveiene)
- Hyppig vannlating på dagtid (pollakiuria)
- Unormal urinprøve [økt protein (proteinuri)]
- Manglende evne til å tolerere bivirkninger av dette legemidlet (legemiddelintoleranse)
- Lav kroppstemperatur (hypotermi)
- Feber eller lav kroppstemperatur, økt hjerterefrekvens, økt respirasjonsfrekvens (systemisk inflammatorisk responsyndrom)
- Økning i tiden det tar for blodet å levre seg (vist i blodprøver)
- Positiv bakterietest
- Redusert vekt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ELZONRIS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnet hetteglass: Oppbevares og transporteres frossent ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fortynnet løsning: bruk umiddelbart eller oppbevar ved temperaturer under $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ og bruk innen 4 timer. Må ikke fryses igjen etter opptining.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell vil kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ELZONRIS

- Virkestoff er tagraksofusp. Hvert hetteglass inneholder 1 mg tagraksofusp i 1 ml konsentrat.
- Andre innholdsstoffer er trometamol, natriumklorid, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 2 «ELZONRIS inneholder sorbitol (E420) og natrium»).

Hvordan ELZONRIS ser ut og innholdet i pakningen

ELZONRIS-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar, fargeløs væske. Noen få hvite til gjennomsvarte partikler kan være til stede.

Pakningsstørrelsen er 1 hetteglass pr. eske.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;

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

**Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige**
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland
Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

España
Menarini Stemline España, S.L.U.
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Generelle forholdsregler

Prosedyrer for riktig håndtering, inkludert personlig verneutstyr (f.eks. hansker), og destruksjon av kreftmedisiner bør følges.

Infusjonsvæsken skal tilberedes av helsepersonell som bruker riktig aseptisk teknikk hele tiden dette legemidlet håndteres.

Tilberedelse og administrasjon

Tilberedelse av infusjonen

Sørg for at følgende komponenter, som er nødvendige for tilberedelse og administrasjon av dosen, er tilgjengelige før ELZONRIS tines opp:

- En infusjonssprøytepumpe
- Et tomt 10 ml sterilt hetteglass
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

- Tre 10 ml sterile sprøyter
- En 1 ml steril sprøyte
- En Y-kobling med mini-dobbeltsikring
- Mikroborledninger
- Ett 0,2 µm lavt proteinbindende inline-filter av polyetersulfon

Bruk bare hvis løsningen er klar og fargeløs eller har noen få hvite til gjennomsiktige partikler. La hetteglassene tine ved 25 °C eller lavere i opptil 1 time i ytteremballasjen. Hetteglasset skal ikke fryses igjen etter opptining.

Beregning av doseringsmengde

Beregning av total ELZONRIS-dose (ml) som skal administreres (se Preparatomtale, pkt. 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS-dose (mikrogram/kg)} \times \text{pasientens kroppsvekt (kg)}}{\text{Fortynnet hetteglasskonsentrasjon (100 mikrogram/ml)}} = \text{Total dose (ml) til administrasjon}$$

En tottrinnsprosess er nødvendig for tilberedningen av den endelige ELZONRIS-dosen:

Trinn 1 – Tilberedning av 10 ml med 100 mikrogram/ml ELZONRIS

- Bruk en steril 10 ml sprøyte og overfør 9 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til et tomt sterilt 10 ml hetteglass.
- Bland innholdet i ELZONRIS-hetteglasset ved å bruke en forsiktig virvelbevegelse, ta av lokket og, med en steril 1 ml sprøyte, trekk 1 ml opptint ELZONRIS ut av hetteglasset med legemidlet.
- Overfør den ene milliliteren med ELZONRIS til hetteglasset på 10 ml som inneholder 9 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Vend hetteglasset forsiktig minst 3 ganger for å blande innholdet. Ikke rist kraftig.
- Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen av ELZONRIS 100 mikrogram/ml.

Trinn 2 – Forberedning av ELZONRIS-infusjonssettet.

- Beregn nødvendig volum av fortynnet ELZONRIS (100 mikrogram/ml) i henhold til pasientens vekt.
- Trekk ut ønsket volum i en ny sprøyte. Gjenta trinn 1 med et annet hetteglass med ELZONRIS hvis mer enn 10 ml fortynnet ELZONRIS (100 mikrogram/ml) er nødvendig for den beregnede pasientdosen. Merk ELZONRIS-sprøyten.
- Forbered en separat sprøyte med minst 3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som skal brukes til å skylle administrasjonssettet når ELZONRIS-dosen er gitt.
- Merk skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Koble skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til den ene armen på Y-koblingen og sørg for at klemmen er lukket.
- Koble sprøyten med legemidlet til den andre armen på Y-koblingen og sørg for at klemmen er lukket.
- Koble terminalenden av Y-koblingen til mikroborledningen.
- Ta av hetten fra tilførselssiden av 0,2 µm-filteret og fest den til terminalenden av mikroborledningen.
- Fjern klemmen fra armen på Y-koblingen som er koblet til skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Fyll Y-koblingen opp til krysset (ikke fyll hele infusjonssettet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning). Fest klemmen igjen på Y-koblingsledningen på spylearmen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Ta av hetten på terminalenden av 0,2 µm-filteret og sett den til siden. Fjern klemmen fra armen på Y-koblingen som er koblet til produktsprøyten, og fyll hele infusjonssettet, inkludert filteret. Sett hetten tilbake på filteret og fest klemmen igjen på Y-koblingsledningen på produktsiden. Infusjonssettet er nå klart til å levere doseadministrasjonen.

Den fortynnede løsningen skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

Administrasjon

1. Etabler venøs tilgang og vedlikehold med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
2. Administrer den tilberedte dosen med ELZONRIS via infusjon med en infusjonssprøytetpumpe over 15 minutter. Den totale infusjonstiden vil bli kontrollert ved hjelp av en infusjonssprøytetpumpe for å levere hele dosen og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning over 15 minutter.
3. Sett ELZONRIS-sprøyten inn i infusjonssprøytetumpen, åpne klemmen på ELZONRIS-siden av Y-koblingen og administrer den tilberedte dosen med ELZONRIS.
4. Når ELZONRIS-sprøyten er tømt, fjern den fra pumpen og plasser skyllesprøyten med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i infusjonssprøytetumpen.
5. Åpne klemmen på skyllesiden av Y-koblingen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og fortsett infusjonen via infusjonssprøytetumpen ved den forutbestemte strømningshastigheten for å trykke den gjenværende ELZONRIS-dosen ut av infusjonsledningen for å fullføre administrasjonen.