BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till lösning för infusion innehåller 1 mg tagraxofusp. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tagraxofusp.

Tagraxofusp är ett fusionsprotein av difteritoxin och interleukin-3 (IL-3) som framställs med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Hjälpämne med kända effekter

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös vätska. Några vita till genomskinliga partiklar kan förekomma.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ELZONRIS som monoterapi är indicerat som förstalinjesbehandling av vuxna med blastisk plasmacytoid dentritcellsneoplasi (BPDCN) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administrationssätt

ELZONRIS ska administreras under överinseende av en läkare som är erfaren i användning av läkemedel mot cancer. Ändamålsenlig utrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 12 mikrogram/kg tagraxofusp administrerat som intravenös infusion i 15 minuter en gång dagligen, på dag 1-5 i en 21-dagars cykel. Doseringsperioden kan utökas för dosfördröjningar fram till dag 10 i cykeln. Behandlingen ska fortgå fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.4).

Första behandlingscykeln
Den första cykeln med ELZONRIS ska administreras i samband med sjukhusvistelse. Patienten ska övervakas efter tecken och symtom på överkänslighet eller kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4.) fram till minst 24 timmar efter den sista infusionen.

Påföljande behandlingscykler

ELZONRIS kan administreras vid sjukhusvistelse eller i en lämplig öppenvårdsmiljö där det finns tillgänglig utrustning för intensivövervakning av patienter med hematopoetisk malignitet som får behandling.

Premedicinering
Patienter ska förmedicineras med en H1-histaminantagonist (t.ex. difenhydraminhydroklorid), en H2-histaminantagonist, en kortikosteroid (t.ex. 50 mg intravenös metylprednisolon eller motsvarande) och paracetamol ungefär 60 minuter före infusionsstart (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringar

Vitalparametrar ska övervakas och albumin, transaminaser och kreatinin kontrolleras varje gång innan en dos ELZONRIS förbereds. Se Tabell 1 för rekommenderade dosmodifieringar och Tabell 2 för behandlingsriktlinjer vid kapillärläckagesyndrom (CLS).

Vitalparametrar ska övervakas regelbundet under dosering.

Tabell 1: Rekommenderade ändringar av dosregimen för ELZONRIS

Parameter	**Kriterier för allvarlighetsgrad**	**Dosändring**
Serumalbumin	Serumalbumin < 3,5 g/dl eller reducerat ≥ 0,5 g/dl från det värde som uppmättes innan den aktuella cykeln påbörjades	Se behandlingsriktlinjer vid CLS (Tabell 2)
Kroppsvikt	Kroppsviktsökning ≥ 1,5 kg över vikten vid vägningstillfället före behandlingen på föregående behandlingsdag	Se Behandlingsriktlinjer vid CLS (Tabell 2)
Aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT)	Ökning av ALAT eller ASAT > 5 gånger över den övre normalgränsen	Avbryt behandlingen tills transaminashöjningarna är ≤ 2,5 gånger över den övre normalgränsen.
Serumkreatinin	Serumkreatinin > 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) eller kreatininclearance <60 ml/minut	Avbryt behandlingen tills serumkreatininhöjningarna stabiliseras på ≤ 1,8 mg/dl (159 mikromol/l) eller kreatininclearance ≥ 60 ml/minut.
Systoliskt blodtryck	Systoliskt blodtryck ≥ 160 mmHg eller ≤ 80 mmHg	Avbryt behandlingen tills det systoliska blodtrycket är < 160 mmHg eller > 80 mmHg.
Hjärtfrekvens	Hjärtfrekvens ≥ 130 bpm eller ≤ 40 bpm	Avbryt behandlingen tills hjärtfrekvensen är < 130 bpm eller > 40 bpm.
Kroppstemperatur	Kroppstemperatur ≥ 38 °C	Avbryt behandlingen tills kroppstemperaturen är < 38 °C.
Överkänslighetsreaktioner	Milda eller måttliga	Avbryt behandlingen tills eventuella milda eller måttliga överkänslighetsreaktioner har gått över. Återuppta ELZONRIS vid samma infusionstakt.

Tabell 2: Behandlingsriktlinjer vid CLS

Tidpunkt för debut	**CLS-tecken/symtom**	**Rekommenderad åtgärd**	**ELZONRIS doshantering**
Före första dosen ELZONRIS i cykel 1	Serumalbumin < 3,2 g/dl	Administrera ELZONRIS när serumalbumin är ≥ 3,2 g/dl	

<table>
<tr><th>Tidpunkt för debut</th><th>CLS-tecken/symtom</th><th>Rekommenderad åtgärd</th><th>ELZONRIS doshantering</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Under dosering med ELZONRIS</td><td>Serumalbumin < 3,5 g/dl</td><td rowspan="2">Administrera 25 g intravenöst albumin var 12:e timme (eller oftare beroende på vad som är praktiskt) tills serumalbuminet är ≥ 3,5 g/dl OCH inte har minskat med ≥ 0,5 g/dl från det albuminvärde som uppmättes innan ELZONRIS-doseringen i aktuell cykel påbörjades</td><td rowspan="4">Avstå från dosering tills relevant CLS-tecken/symtom har upphört/korrigerats [1]</td></tr>
<tr><td>Serumalbumin minskat med ≥ 0,5 g/dl från det albuminvärde som uppmättes innan ELZONRIS-doseringen i aktuell cykel påbörjades</td></tr>
<tr><td>En kroppsvikt före dosering som ökat med ≥ 1,5 kg jämfört med föregående dags kroppsvikt före dos</td><td>Administrera 25 g intravenöst albumin (var 12:e timme eller oftare beroende på vad som är praktiskt) och korrigera vätskebalansen utifrån kliniska indikatorer (t.ex. generellt med intravenös vätsketillförsel och vasopressorer vid hypotoni och med diuretika vid normotoni eller hypertoni), tills ökningen i kroppsvikt har åtgärdats (dvs. ökningen är inte längre ≥ 1,5 kg större än föregående dags vikt före dos).</td></tr>
<tr><td>Ödem, överbelastning av vätska och/eller hypotoni</td><td>Administrera 25 g intravenöst albumin var 12:e timme (eller oftare beroende på vad som är praktiskt) tills serumalbuminet är ≥ 3,5 g/dl.

Administrera 1 mg/kg metylprednisolon (eller motsvarande) dagligen, tills CLS-tecknen/symtomen gått över/har korrigerats eller enligt klinisk indikation.

Aggressiv korrigering av vätskebalans och hypotoni i förekommande fall, vilket kan inbegripa intravenös vätsketillförsel och/eller diuretika eller annan blodtrycksbehandling, tills CLS-tecknen/symtomen gått över/har korrigerats eller enligt klinisk indikation.</td></tr>
</table>

[1] Vid avbrott i ELZONRIS-dosering:

- Administreringen av ELZONRIS kan återupptas i samma cykel om alla CLS-tecken/symtom har gått över och patienten inte behövde behandlas för hemodynamisk instabilitet.
- Administrationen ska avbrytas för återstoden av den innevarande cykeln om CLS-tecknen/symtomen inte gått över eller om patienten behövde behandlas för hemodynamisk instabilitet (t.ex. om det förelåg behov av administrering av intravenös vätskeersättning och/eller vasopressorer för behandling av hypotoni) (även om symtomen behandlades effektivt).
- Administrering får endast återupptas i nästa cykel om samtliga CLS-tecken/symtom har gått över och patienten är hemodynamiskt stabil.

<u>Särskilda populationer</u>

Nedsatt njurfunktion
Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre
Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2). I allmänhet var säkerheten likartad mellan äldre patienter (≥ 65 år) och patienter under 65 år som behandlades med ELZONRIS.

Pediatrisk population
Säkerheten och effekten av ELZONRIS i barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1).
Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

ELZONRIS är avsett för intravenöst bruk.

Den beredda dosen av spädd ELZONRIS ska administreras via infusionssprutpump under 15 minuter. Den sammanlagda infusionstiden ska styras med hjälp av en infusionssprutpump som tillför hela dosen och natriumkloridlösningen på 9 mg/ml (0,9 %) inom en 15-minutersperiod.

ELZONRIS får inte administreras med intravenöst tryck eller som bolus. Det ska administreras genom en för ändamålet särskilt avsedd intravenös slang och får inte blandas med andra läkemedel (se avsnitt 6.2).

Före infusion ska venaccess upprättas och bibehållas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.

För anvisningar om förberedelse och administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Kapillärläckagesyndrom
Kapillärläckagesyndrom (CLS), inklusive livshotande och fatala fall har rapporterats, och de flesta fallen inträffade under de första fem dagarna av den första behandlingscykeln. De vanligast förekommande tecknen och symtomen på CLS inkluderade viktökning, hypoalbuminemi och hypotoni. Förekomsten av viktökning, hypoalbuminemi, hypotoni och ökning av alkaliskt fosfatas i blodet var förhöjd hos patienter som hade CLS jämfört med patienter som inte hade CLS. Njursvikt och akut njurskada har rapporterats i två patienter med BPDCN och i en patient med AML (akut myeloisk leukemi) som följdsjukdom till CLS (se avsnitt 4.8).

Säkerställ adekvat hjärtfunktion och serumalbumin ≥ 3,2 g/dl hos patienten före behandling. Sörj för regelbunden övervakning av serumalbuminvärden före varje dos, eller oftare om kliniskt motiverat. Utred även patienten för andra tecken/symtom på CLS, inklusive viktuppgång, nydebuterande eller förvärrat ödem inklusive lungödem, samt hypotoni inklusive hemodynamisk instabilitet (se Tabell 2).

Patienter ska informeras om hur man identifierar CLS-symtom och i vilka fall de omedelbart måste söka läkare. Det kan bli nödvändigt med intravenös albumintillförsel och avbrott i doseringen (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats med ELZONRIS. Reaktioner som ofta rapporteras är hudutslag (generaliserade/makulopapulära), väsande andning, pruritus, angioödem, ansiktssvullnad och rodnad (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för överkänslighetsreaktioner under behandlingen. Beroende på svårighetsgrad och vilka åtgärder som krävs kan behandlingen behöva avbrytas och återupptas efter att symtomen gått över/korrigerats (se avsnitt 4.2).

Hematologiska avvikelser
Trombocytopeni och neutropeni har rapporterats hos patienter som behandlats med ELZONRIS som monoterapi (se avsnitt 4.8). Majoriteten av biverkningarna rapporterades under den första eller andra behandlingscykeln, var inte dosbegränsade och förekom inte i påföljande cykler. Patienter ska stå under rutinmässig övervakning och behandlas som kliniskt indicerat.

Tumörlyssyndrom
ELZONRIS kan orsaka tumörlyssyndrom (TLS) som kan få dödlig utgång till följd av dess snabbverkande antitumöraktivitet (se avsnitt 4.8).

Identifiera TLS utifrån kliniskt tillstånd och kliniska symtom, inklusive akut njursvikt, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperurikemi eller hyperfosfatemi på grund av tumörlys. Patienter som bedöms löpa hög risk för TLS på grund av avsevärd tumörbörda ska behandlas som kliniskt indicerat, vilket inbegriper korrigering av elektrolytavvikelser, övervakning av njurfunktion och vätskebalans samt stödjande vård.

Hepatotoxicitet
Behandling med ELZONRIS har förknippats med förhöjda leverenzymvärden (se avsnitt 4.8). Akut leversvikt och leverencefalopati har rapporterats i en patient som behandlades med en högre dos (16 mikrogram/kg) ELZONRIS. Kontrollera regelbundet ALAT- och ASAT-nivåerna innan varje dos inleds. Avbryt behandlingen tillfälligt om transaminaserna stiger till över 5 gånger den övre normalgränsen och återinsätt behandlingen när transaminashöjningarna är ≤ 2,5 gånger över den övre normalgränsen (se avsnitt 4.2).

Lesioner i plexus choroideus
Inflammation i plexus choroideus har identifierats i icke-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Trots att inga sådana observationer förekommit i kliniska studier rekommenderas fullständig klinisk undersökning och neuroavbildning, inklusive fundoskopi och magnetisk resonanstomografi (MRI) av hjärnan vid symtom eller tecken på skador i centrala nervsystemet (CNS).

CNS-involverad BPDCN
Det är inte känt om tagraxofusp passerar blod-hjärnbarriären. Överväg andra behandlingsalternativ vid sjukdomstillstånd i det centrala nervsystemet.

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel
Hos kvinnor i fertil ålder ska ett negativt graviditetstest erhållas inom 7 dagar innan behandlingen inleds. Ett effektivt preventivmedel ska användas innan den första dosen ges och under minst en vecka efter den sista dosen.

Ärftlig fruktosintolerans
Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) får inte ges detta läkemedel såvida det inte är absolut nödvändigt.

Detaljerad anamnes på HFI-symtom ska tas hos varje patient innan administrering av detta läkemedel.

Natriumkänslighet
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel
Hos kvinnor i fertil ålder ska ett negativt graviditetstest erhållas inom 7 dagar innan behandlingen inleds. Ett effektivt preventivmedel ska användas innan den första dosen ges och under minst en vecka efter den sista dosen.

Graviditet
Det finns inga data om användning av ELZONRIS i gravida kvinnor.
Inga djurreproduktionsstudier med tagraxofusp har genomförts (se avsnitt 5.3).

ELZONRIS ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med tagraxofusp.

Amning
Det är inte känt om tagraxofusp/dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölk.
En risk för nyfödda/spädbarn som ammas kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med ELZONRIS och inte återupptas förrän minst en vecka efter den sista dosen.

Fertilitet
Inga fertilitetsstudier med tagraxofusp har genomförts (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om tagraxofusps effekt på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ELZONRIS har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen som kan inträffa vid behandling med ELZONRIS är CLS (se avsnitt 4.2 och 4.4) som rapporterats hos 18 % av patienterna, där mediantiden till debut för CLS var 6 dagar.

Biverkningar som förekom i ≥ 20 % av de patienter som behandlades med ELZONRIS var hypoalbuminemi, förhöjda transaminaser, trombocytopeni, illamående, trötthet och pyrexi.

Biverkningar av grad 3 och högre enligt CTCAE (gemensamma terminologikriterier för biverkningar framtagna av National Cancer Institute i USA) som förekom i > 5 % av patienterna var förhöjda transaminaser, trombocytopeni och anemi.

Tabell med förteckning över biverkningar

Biverkningarnas frekvens anges enligt MeDRA:s klassificering av organsystem (SOC) på önskad termnivå. Biverkningarnas frekvens definieras som följer: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100).

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt identifierades i studier av patienter med hematologisk malignitet (N=176), inklusive 89 patienter med BPDCN. I dessa studier gavs ELZONRIS som monoterapi i doser om 7 mikrogram/kg (12/176, 7 %), 9 mikrogram/kg (9/176, 5 %) och 12 mikrogram/kg (155/176, 88 %). Förekomsten och allvarlighetsgraden av biverkningarna i patienter med BPDCN var likartade med de som sågs i hela studiepopulationen.

Tabell 3: Lista i tabellform enligt MedDRA:s klassificering av organsystem

MedDRA klassificering av organsystem	**Frekvens för samtliga CTCAE-grader**	**Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre**
Infektioner och infestationer	**Vanliga** Cellulit **Mindre vanliga** Pneumoni Urinvägsinfektion Gingivit	Inga
Blodet och lymfsystemet	**Mycket vanliga** Trombocytopeni Anemi **Vanliga** Febril neutropeni Neutropeni Leukopeni Leukocytos Lymfopeni	**Mycket vanliga** Trombocytopeni **Vanliga** Febril neutropeni Anemi Neutropeni Leukopeni Lymfopeni **Mindre vanliga** Leukocytos
Immunsystemet	**Vanliga** Cytokinfrisättningssyndrom	**Mindre vanliga** Cytokinfrisättningssyndrom
Metabolism och nutrition	**Mycket vanliga** Hypoalbuminemi **Vanliga** Minskad aptit Tumörlyssyndrom Hyperglykemi Hyperurikemi Hypokalcemi Hypomagnesemi Hyponatremi Hypokalemi Hyperkalemi Hyperfosfatemi **Mindre vanliga** Hypofosfatemi Mjölksyraacidos Acidos	**Vanliga** Tumörlyssyndrom Hyperglykemi Hypoalbuminemi Hyponatremi **Mindre vanliga** Hyperurikemi Hypokalcemi Hypokalemi Mjölksyraacidos Acidos
Psykiska störningar	**Vanliga** Sinnesförvirring **Mindre vanliga** Ångest Nedstämdhet Sömnlöshet Förändringar i mentaltillstånd	Inga
Centrala och perifera nervsystemet	**Vanliga** Svimning Huvudvärk Yrsel **Mindre vanliga** Encefalopati Metabolisk encefalopati Cerebrovaskulär händelse Ansiktsförlamning Smakrubbning Återfall av multipel skleros Sömnighet Parestesi Parosmi	**Vanliga** Svimning **Mindre vanliga** Cerebrovaskulär händelse Metabolisk encefalopati

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens för samtliga CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
	Perifer motorisk neuropati Perifer sensorisk neuropati	
Ögon	**Vanliga** Dimsyn **Mindre vanliga** Konjunktivalblödning Okulär hyperemi Glaskroppsgrumlingar	Inga
Hjärtat	**Vanliga** Perikardiell effusion Takykardi Sinustakykardi **Mindre vanliga** Ventrikelflimmer Supraventrikulär extrasystole Atrieflimmer Bradykardi Hjärtinfarkt	**Mindre vanliga** Ventrikelflimmer Perikardiell effusion Sinustakykardi Hjärtinfarkt
Blodkärl	**Mycket vanliga** Kapillärläckagesyndrom Hypotoni[a] **Vanliga** Rodnad **Mindre vanliga** Hypertoni Hematom	**Vanliga** Kapillärläckagesyndrom Hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	**Vanliga** Hypoxi Lungödem Dyspné Näsblod Pleurautgjutning Hosta **Mindre vanliga** Andningssvikt Rosslande/pipande andning Orofaryngealsmärta Takypné	**Vanliga** Hypoxi Lungödem **Mindre vanliga** Andningssvikt Dyspné
Magtarmkanalen	**Mycket vanliga** Illamående Kräkning **Vanliga** Dysfagi Diarré Stomatit Dyspepsi Muntorrhet Förstoppning **Mindre vanliga** Bukdistension Buksmärta Blödning i tandköttet Blåsor på tungan Tunghematom	**Mindre vanliga** Illamående
Lever och gallvägar	**Vanliga** Hyperbilirubinemi	Inga
Hud och subkutan vävnad	**Vanliga** Klåda Utslag[b]	**Mindre vanliga** Angioödem Utslag

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens för samtliga CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
	Hyperhidros Petekier **Mindre vanliga** Angioödem Ansiktssvullnad Hand-fotsyndrom (Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom) Urtikaria Alopeci Hudsmärta Stasisdermatit Kallsvettningar Torr hy	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	**Vanliga** Ryggsmärta Skelettsmärta Myalgi Ledvärk Extremitetssmärta Muskelsvaghet **Mindre vanliga** Muskuloskeletal smärta Koccygodyni Muskelryckningar Rabdomyolys	**Mindre vanliga** Ryggsmärta Ledvärk Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	**Vanliga** Akut njurskada **Mindre vanliga** Njursvikt Urinretention Smärta i urinvägarna Onormalt frekvent urinering dagtid Proteinuri	**Mindre vanliga** Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	**Mycket vanliga** Pyrexi Frossa Trötthet[c] Perifert ödem[d] **Vanliga** Influensaliknande sjukdom Bröstsmärta Smärta Allmän sjukdomskänsla **Mindre vanliga** Läkemedelsintolerans Hypotermi Systemisk inflammatorisk respons-syndrom	**Vanliga** Trötthet **Mindre vanliga** Pyrexi Frossa Perifert ödem Läkemedelsintolerans
Undersökningar	**Mycket vanliga** Förhöjda transaminaser[e] Viktökning **Vanliga** QT-förlängning på EKG Förhöjd alkalisk fosfatas i blodet Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodlaktatdehydrogenas Förhöjt blodkreatinfosfokinas Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	**Mycket vanliga** Förhöjda transaminaser **Mindre vanliga** QT-förlängning på EKG Förhöjt blodlaktatdehydrogenas Positivt bakterietest

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens för samtliga CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
	Ökning av INR (internationellt normaliserat förhållande) **Mindre vanliga** Minskning av blodfibrinogen Positivt bakterietest Viktminskning	
Skador och förgiftningar och behandlings komplikationer	**Vanliga** Infusionsrelaterad reaktion Kontusion	**Mindre vanliga** Infusionsrelaterad reaktion

[a] Inklusive behandlingsrelaterad hypotoni, ortostatisk hypotoni
[b] Inklusive pustulärt utslag, makropapulärt utslag, erytematöst utslag, generaliserat utslag, makulärt utslag
[c] Inklusive asteni, letargi
[d] Inklusive generaliserat ödem, ödem, perifer svullnad, vätskeretention, vätskeöverbelastning, ödem kring ögonen, hypervolemi
[e] Inklusive förhöjt ALAT/ASAT, förhöjda leverfunktionstestvärden, förhöjda leverenzymvärden

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kapillärläckagesyndrom
Kapillärläckagesyndrom förekom i 18 % (32/176), varav 12 % (21/176) grad 2, 3 % (6/176) grad 3, 1 % (2/176) grad 4, och fatalt i 1,7 % (3/176). Av de 25 patienter vars behandling återupptogs efter en CLS-biverkning var det bara 1 patient som fick CLS på nytt. Mediantiden till CLS-debut var kort (6 dagar). Hos alla utom 2 patienter debuterade CLS i första cykeln. Ingen av patienterna hade CLS-debut efter den andra cykeln. Den totala förekomsten för CLS var likartad hos patienter med BPDCN (20 %, 18/89), inklusive 12 % (11/89) grad 2, 2 % grad 3 (2/89), 2 % grad 4 (2/89) och 3 fatala fall (34 %). Patienter måste ha adekvat hjärtfunktion innan administrering av ELZONRIS påbörjas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hepatotoxicitet
Förhöjt ALAT och ASAT rapporterades som biverkningar hos 47 % (83/176) respektive 46 % (81/176) av de patienter som behandlades med ELZONRIS i monoterapi. ≥ Grad 3 ökning av ALAT och ASAT rapporterades i 23 % (40/176) respektive 23 % (40/176). Förhöjda leverenzymer förekom hos en majoritet av patienterna i första cykeln och var reversibla efter dosavbrott (se avsnitt 4.4). Likartad tid till debut och förekomst observerades hos patienter med BPDCN, där 51 % (45/89) av patienterna hade biverkningar i form av förhöjt ALAT och ASAT, med ≥ Grad 3-ökning av ALAT och ASAT rapporterade hos 28 % (25/89) respektive 29 % (26/89). Två patienter med BPDCN uppfyllde laboratoriekriterierna för Hys lag. I båda fallen noterades laboratorieavvikelserna under första cykeln.

Hematologiska avvikelser
Trombocytopeni rapporterades i 30 % (53/176) av patienterna som behandlades med ELZONRIS i monoterapi och i 35 % (31/89) av patienterna som hade BPDCN. Trombocytopeni av grad ≥ 3 rapporterades hos 23 % (40/176) av patienterna som behandlades med ELZONRIS i monoterapi och i 26 % (23/89) av patienterna med BPDCN. Majoriteten av biverkningarna med trombocytopeni rapporterades under behandlingens första och andra cykel. Neutropeni observerades hos 9 % (15/176) av patienterna som behandlades med ELZONRIS i monoterapi och i 11 % (10/89) av patienterna med BPDCN, där biverkningar ≥ grad 3 rapporterades hos 6 % (11/176) respektive 8 % (7/89).

Överkänslighet
Reaktioner av överkänslighetstyp rapporterades hos 19 % (33/176) av patienterna som behandlades med ELZONRIS i monoterapi och hos 17 % (15/89) av patienterna med BPDCN, där biverkningar ≥ grad 3 rapporterades hos 3 % (6/176) respektive 4 % (4/89) (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Immunsvar utvärderades genom att fastställa den serumbindande reaktiviteten mot tagraxofusp (läkemedelsantikroppar; ADA) och neutraliserande antikroppar genom att inhibera funktionell aktivitet. Immunsvaret fastställdes genom analys av två immuntester. Det första testet detekterade reaktivitet riktad mot tagraxofusp (ADA) och det andra testet detekterade reaktivitet mot interleukin-3 (IL-3)-delen av tagraxofusp. Två cellbaserade tester användes för att utröna förekomsten av neutraliserande antikroppar genom inhibering av en cellbaserad funktionell aktivitet.

Hos 190 patienter som behandlades med ELZONRIS i fyra kliniska studier:

- 94 % (176/187) av patienterna som uppfyllde utvärderingskriterierna för redan befintliga ADA vid baslinjen före behandling befanns vara positiva, varav 27 % testade positivt för neutraliserande antikroppar. Den höga förekomsten av ADA vid baslinjen var förväntad på grund av immunisering mot difteri.

- 100 % (N=170) av patienterna som uppfyllde utvärderingskriterierna för behandlingsstimulerade ADA testade positivt och de flesta patienterna hade en förhöjd ADA-titer vid slutet av den andra cykeln med ELZONRIS.

- 92 % (155/169) av de ADA-positiva patienterna som uppfyllde utvärderingskriterierna för neutraliserande antikroppar efter behandlingen testade positivt för neutraliserande antikroppar.

- 75 % (129/171) av patienterna som uppfyllde utvärderingskriterierna för behandlingsstimulerade anti-IL-3-antikroppar testade positivt, varav de flesta patienterna testade positivt vid den tredje cykeln med ELZONRIS.

- 74 % (93/126) av patienterna som testade positivt för anti-IL-3-antikroppar och uppfyllde utvärderingskriterierna för förekomst av neutraliserande antikroppar testade positivt för neutraliserande antikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det har inte rapporterats om överdoser med ELZONRIS. Vid överdosering ska patienten följas noggrant för tecken eller symtom på biverkningar och omedelbart ges lämplig symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska läkemedel; övriga antineoplastiska läkemedel.
ATC-kod: L01XX67

Verkningsmekanism

Tagraxofusp är ett CD123-styrt cytotoxin bestående av rekombinant humant interleukin-3 (IL-3) och trunkerat difteritoxin (DT)-fusionsprotein som är inriktat på celler som uttrycker CD123. Tagraxofusp verkar som en irreversibel proteinsynteshämmare i målcellerna genom att inaktivera förlängningsfaktor 2 (EF2) vilket leder till apoptos (celldöd).

Klinisk effekt och säkerhet

Studien STML-401-0114 var en flerstegs (steg 1 doseskalering, steg 2 expansion, steg 3 bekräftelse, steg 4 kontinuerlig access), icke-randomiserad öppen multicenterstudie av ELZONRIS. ELZONRIS administrerades till 65 tidigare obehandlade och 19 tidigare behandlade vuxna patienter med BPDCN enligt WHO:s klassificering. De fick en dos på 12 mikrogram/kg på dag 1-5 i flera 21-dagarscykler (Tabell 4). Patienter som hade känd aktiv eller misstänkt CNS-leukemi ingick inte i studien. Den primära slutpunkten var frekvensen fullständigt behandlingssvar (CR; fullständigt sjukdomssvar)/kliniskt fullständigt svar (CRc; CR med kvarvarande hudavvikelse utan indikation på aktiv sjukdom). I genomsnitt hos alla 65 tidigare obehandlade patienter resulterade ELZONRIS i en CR/CRc-frekvens på 56,9 % (95 % konfidensintervall: 44,0, 69,2). Detta inbegrep 13 patienter i effektkohorten i bekräftelsesyfte, där CR/CRc-frekvensen var 53,8 % (95 % konfidensintervall: 25,1, 80,8). (Tabell 5).

Patienternas baslinjevärden visas i Tabell 4 och de huvudsakliga effektmåtten i Tabell 5.

Tabell 4: Demografiska baslinjedata för patienter med obehandlad BPDCN som behandlades med 12 mikrogram/kg ELZONRIS

Parameter	**Tidigare obehandlad BPDCN N=65**
Kön, N (%)	
Män	52 (80)
Kvinnor	13 (20)
Ras, N (%)	
Vita	57 (88)
Övriga	8 (12)
Ålder (år)	
Median	68
Lägst, Högst	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
Baslinjevärden för BPDCN, N (%)	
Hud	60 (92)
Benmärg	32 (49)
Perifert blod	17 (26)
Lymfkörtlar	33 (51)
Invärtes	10 (15)

Tabell 5: Effektmått i patienter med tidigare obehandlad BPDCN som behandlades med 12 mikrogram/kg ELZONRIS

Parameter	**Bekräftelsekohort N=13**	**Tidigare obehandlad BPDCN N=65**
Svarsfrekvens		
CR/CRc*-frekvens, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95 % konfidensintervall)	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
Duration för CR/CRc (månader)**		
Median	NE***	7,3
Lägst, Högst	4,7; 28,5	0,7; 49,1

Parameter	Bekräftelsekohort N=13	Tidigare obehandlad BPDCN N=65
Total svarsfrekvens, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95 % konfidensintervall)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Brygga till stamcellstransplantation		
Frekvens, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95 % konfidensintervall)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Total överlevnad		
Median	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,3; 35,9)
Lägst, Högst	0,2; 28,9	0,2; 49,7
Överlevnad efter 12 månader, % (95 % konfidensintervall)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
Överlevnad efter 18 månader, % (95 % konfidensintervall)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
Överlevnad efter 24 månader, % (95 % konfidensintervall)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53.9)

* CRc definieras som fullständigt svar med kvarvarande hudavvikelser utan indikation på aktiv sjukdom.
** Durationen för CR/CRc inbegriper patienter som bryggats över till stamcellstransplantation.
*** NE = Not estimated (Ej skattat).

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ELZONRIS i samtliga undergrupper av den pediatriska populationen i BPDCN (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tagraxofusp har fastställts i 43 patienter med BPDCN. De flesta av patienterna (n=38) hade redan befintliga läkemedelsantikroppar (ADA) mot difteritoxinkomponenten (difteritoxin = DT) till följd av vaccination. Befintliga ADA medförde högre clearance och lägre koncentrationer tagraxofusp. Under behandlingen utvecklade samtliga patienter höga ADA-titer och avsevärt sänkta nivåer av fritt cirkulerande tagraxofusp (se nedan). Alla data nedan är baserade på fritt cirkulerande koncentrationer av tagraxofusp i BPDCN-patienter som saknade befintliga läkemedelsantikroppar (ADA, n=5) i den första behandlingscykeln. Deskriptiv information redovisas för BPDCN-patienter med befintliga ADA (n=38).

Distribution
Efter administrering av ELZONRIS 12 mikrogram/kg via 15-minuters infusion i patienter med BPDCN utan redan befintliga läkemedelsantikroppar (ADA, N=5), var medelvärdet (SD [standardavvikelse]) under kurvan för den obundna läkemedelskoncentrationen i plasma över tiden ($AUC_{unbound}$) för fritt cirkulerande tagraxofusp på C1D1 (cykel 1 dag 1, dvs. första dagen i den första behandlingscykeln) 230 (123) h*mikrogram/l och den högsta obundna plasmakoncentrationen (C_{max}) var 162 (58,1) mikrogram/l.

Medeldistributionsvolymen (SD) för fritt cirkulerande tagraxofusp på C1D1 var 5,1 (1,9) l i 4 patienter med BPDCN utan redan befintliga ADA.

Eliminering
Tagraxofusp förväntas brytas ned till peptider och dess ingående aminosyror genom proteolys utan inblandning av CYP eller transporter.

Medelclearance (SD) för fritt cirkulerande tagraxofusp på C1D1 var 7,1 (7,2) l/h hos 4 patienter med BPDCN utan redan befintliga ADA, och terminal medelhalveringstid (SD) för tagraxofusp var 0,7 (0,3) timmar.

Bildning av läkemedelsantikroppar som påverkar farmakokinetiken
Patienter med redan befintliga ADA hade lägre plasmakoncentrationer (AUC och C_{max}) av tagraxofusp på C1D1 än patienter som saknade befintliga ADA. På grund av begränsningar i den bioanalytiska metoden i närvaro av ADA går det inte att uppge kvantitativa farmakokinetiska parametrar i dessa patienter.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande
Data som inhämtades under den tredje cykeln visade ökade titrar ADA och avsevärt minskade fritt cirkulerande koncentrationer av tagraxofusp. Klinisk effekt har dock demonstrerats efter första cykeln trots minskad exponering. På grund av begränsningar i den bioanalytiska metoden är fritt cirkulerande koncentrationer av tagraxofusp av begränsad nytta för svarsprediktion.

Farmakokinetik i särskilda populationer
På grund av begränsningar i den bioanalytiska metoden är tagraxofusps farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och effekten av kroppsvikt, ålder och kön att betrakta som okänd.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för tagraxofusp har inte studerats i den pediatriska populationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av karcinogenicitet eller mutagenitet har inte genomförts med tagraxofusp. Tagraxofusp är ett rekombinant protein och förväntas därför inte interagera direkt med DNA.

Vid humanekvivalenta doser större än eller lika med 1,6 gånger den rekommenderade dosen baserat på kroppsytans area observerades allvarlig njurkanaldegeneration/nekros hos cynomolgusapor. Vid humanekvivalenta doser motsvarande den rekommenderade dosen observerades degeneration/nekros av plexus choroideus i hjärnan hos cynomolgusapor. Dessa fynd noterades generellt efter 5 dagars daglig dosering. Reversibiliteten hos detta fynd bedömdes inte vid lägre doser, men fyndet var irreversibelt och förvärrades gradvis vid en humanekvivalent dos 1,6 gånger den rekommenderade dosen, 3 veckor efter att doseringen upphörde. Nämnda fynd i njurar och plexus choroideus betraktas som sannolikt relevanta för den kliniska situationen.

Inga fertilitetsstudier med tagraxofusp har genomförts. En litteraturbaserad riskbedömning tyder på att exponering för exogen IL-3 eller blockad av IL-3-signalering kan ha embryotoxiska effekter på fostrets hematopoes samt embryots och fostrets utveckling. Effekterna av exponering för difteritoxin på den placentala och embryofetala utvecklingen är inte kända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamol
Natriumklorid
Sorbitol (E420)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år.

Efter öppnande
Ur mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet efter öppnandet spädas och infunderas omedelbart.

Efter beredning av infusionslösningen
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 4 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före och under användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara och transportera i djupfryst tillstånd (-20 °C ±5 °C).

Får ej frysas om efter upptining.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ 1 plus-glas med butylgummipropp och avsnäppbar försegling av aluminium/plast innehållande 1 ml koncentrat.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsanvisningar
Korrekt hanteringsförfarande, inklusive användning av personlig skyddsutrustning (t.ex. handskar) och destruktion av cytostatika ska följas.
Lösningen för infusion ska beredas av behörig sjukvårdspersonal med användning av korrekt aseptisk teknik vid all hantering av läkemedlet.

Beredning och administrering

Beredning av infusionen
Säkerställ att följande komponenter som krävs för dosberedning och administrering är tillgängliga innan ELZONRIS tinas upp:

- En infusionssprutpump
- En tom, steril injektionsflaska på10 ml
- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion
- Tre stycken sterila sprutor på 10 ml
- En steril 1 ml spruta
- Y-koppling med tvågrenad mini-injektionsventil
- Microbore-slang
- Ett 0,2 µm inline-filter av polyetersulfon med låg proteinbindningsgrad

Använd endast om lösningen är klar och färglös eller har ett fåtal vita till genomskinliga partiklar.
Låt injektionsflaskorna tina upp vid 25 °C eller lägre temperatur i högst 1 timme i ytterkartongen. Frys inte om en redan upptinad injektionsflaska.

Bestämma doseringsmängd
Beräkning för att fastställa total ELZONRIS-dos (i ml) för administrering (se avsnitt 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS-dos (mikrogram/kg) x patientens kroppsvikt (kg)}}{\text{Utspädd koncentration i injektionsflaska (100 mikrogram/ml)}} = \text{Total dos (ml) för administrering}$$

En process i två steg behövs för beredning av den slutliga ELZONRIS-dosen:

Steg 1 -Bered 10 ml av 100 mikrogram/ml ELZONRIS

- Använd en steril 10 ml spruta för att överföra 9 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en tom, steril 10 ml injektionsflaska.
- Snurra försiktigt på ELZONRIS-flaskan för att blanda innehållet. Ta bort locket och använd en steril 1 ml spruta för att dra upp 1 ml tinad ELZONRIS från läkemedelsflaskan.
- Överför 1 ml ELZONRIS till injektionsflaskan på 10 ml som innehåller 9 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Vänd varsamt injektionsflaskan upp och ner minst 3 gånger för att blanda innehållet. Skaka den inte våldsamt.
- Efter spädning är den slutgiltiga koncentrationen ELZONRIS 100 mikrogram/ml.

Steg 2 – Förbered ELZONRIS-infusionsaggregatet.

- Beräkna hur stor volym spädd ELZONRIS (100 mikrogram/ml) som krävs baserat på patientens kroppsvikt.
- Dra upp den volym som krävs i en ny spruta. Om det är mer än 10 ml spädd ELZONRIS (100 mikrogram/ml) som krävs för den beräknade patientdosen upprepar du steg 1 med en andra injektionsflaska ELZONRIS. Sätt en etikett på ELZONRIS-sprutan.
- Förbered en separat spruta med minst 3 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion som ska användas för att spola administreringsaggregatet när ELZONRIS-dosen levereras.
- Sätt etikett på spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.
- Koppla spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en av Y-kopplingens armar och försäkra dig om att slangklämman är stängd.
- Koppla sprutan med läkemedlet till Y-kopplingens andra arm och försäkra dig om att slangklämman är stängd.
- Anslut utloppsänden av Y-kopplingen till slangen.
- Ta bort skyddet från tillförselsidan av 0,2 µm-filtret och anslut det till utloppsänden av slangen.
- Lossa klämman på den arm av Y-kopplingen som är kopplad till spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Förfyll Y-kopplingen fram till korsningen (förfyll inte hela infusionsaggregatet med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion). Återförslut klämman på den arm av Y-kopplingen som spolningssprutan för natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion är ansluten till.
- Ta bort skyddet från utloppsänden på 0,2 µm-filtret och lägg det åt sidan. Avlägsna klämman på den Y-kopplingsarm som är ansluten till läkemedelssprutan, och förfyll hela infusionsaggregatet, inklusive filtret. Sätt tillbaka skyddet på filtret och återförslut klämman på Y-kopplingsslangen på läkemedelssidan. Infusionsaggregatet är nu redo att administrera en dos.

Den spädda lösningen ska användas omedelbart efter beredningen.

Administrering

1. Upprätta venaccess och bibehåll den med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.
2. Administrera den förberedda dosen ELZONRIS via infusion med en infusionssprutpump under 15 minuter. Den totala infusionstiden styrs med hjälp av en infusionssprutpump som administrerar hela dosen samt natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) under en 15-minutersperiod.
3. För in ELZONRIS-sprutan i infusionssprutpumpen, öppna klämman på ELZONRIS-sidan av Y-kopplingen och leverera den förberedda dosen ELZONRIS.
4. När sprutan med ELZONRIS är tömd ska den avlägsnas från pumpen. Placera därefter spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i infusionssprutpumpen.

5. Öppna klämman på sidan av Y-kopplingen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion och återuppta infusion med infusionssprutpumpen vid den förinställda flödeshastigheten tills all ELZONRIS som återstår i infusionslinan har infunderats, vilket innebär att tillförseln är slutförd.

Destruktion

ELZONRIS är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1504/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 januari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan ELZONRIS introduceras på marknaden i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och varje annan aspekt av programmet med ansvarig nationell myndighet.

Utbildningsprogrammet riktar sig till vårdpersonal i syfte att öka medvetenheten om tidiga tecken och symtom på specifika biverkningar associerade med kapillärläckagesyndrom (CLS).

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att samtlig vårdpersonal som förväntas använda ELZONRIS ges följande utbildningspaket:

- Vägledning för vårdpersonal
- Patientvarningskort

- **Vägledning för vårdpersonal**:
  - Beskrivning av kapillärläckagesyndrom (CLS) som kan uppstå vid behandling med ELZONRIS
  - Före behandling med ELZONRIS: kontrollera hjärtfunktion och ta serumalbumin
  - Under behandling ska övervakning ske av serumalbumin, viktökning, nydebuterande eller förvärrat ödem, inklusive lungödem och hypotoni inklusive hemodynamisk instabilitet
  - Informera patienten om risken för CLS och hur man känner igen CLS-symtomen
  - Förse patienten med patientvarningskortet

- **Patientvarningskort:**
  - Att behandling med ELZONRIS kan öka den potentiella risken för CLS
  - Tecken och symtom på CLS
  - Patienter som får eller misstänker att de fått CLS ska omedelbart kontakta förskrivande läkare
  - Kontaktuppgifterna till ELZONRIS-förskrivaren

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
I syfte att samla in ytterligare data om säkerhet och effektivitet för ELZONRIS ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in resultat från en studie baserad på ett register över patienter med blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN) enligt ett överenskommet protokoll.	Rapporter som ska lämnas in inom ramen för den årliga omprövningen

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONGEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tagraxofusp

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tagraxofusp i 1 ml koncentrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Trometamol, natriumklorid, sorbitol (E420), vatten till injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 mg/ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst form
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1504/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ELZONRIS 1 mg/ml sterilt koncentrat
tagraxofusp
IV efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg/ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tagraxofusp

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ELZONRIS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får ELZONRIS
3. Hur ELZONRIS ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ELZONRIS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ELZONRIS är och vad det används för

ELZONRIS innehåller det aktiva innehållsämnet tagraxofusp. Tagraxofusp är ett läkemedel mot cancer som framställs av två olika proteiner. Ett av proteinerna kan döda cancerceller. Detta protein förs till cancercellen av det andra proteinet.

ELZONRIS används för att behandla vuxna patienter med blastisk plasmacytoid dendritcellsneoplasi (BPDCN).

BPDCN är en sällsynt form av cancer i omogna immunceller som kallas “plasmacytoida dendritceller”. Den kan uppstå i flera olika organ, exempelvis huden, benmärgen och lymfkörtlarna.

2. Vad du behöver veta innan du får ELZONRIS

Använd inte ELZONRIS
- om du är allergisk mot tagraxofusp eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du använder ELZONRIS och under behandlingen om du:

- plötsligt går upp i vikt efter att du påbörjat behandlingen, får ny eller förvärrad svullnad i ansiktet, benen, armarna eller lederna (ödem) eller yrsel (ett symtom på lågt blodtryck). Detta kan vara tecken på kapillärläckagesyndrom som kan vara ett livshotande tillstånd. För mer information, se ”kapillärläckagesyndrom“ i avsnitt 4.
- får ett pipande ljud när du andas (rosslande) eller får svårt att andas, nässelfeber/utslag, klåda eller svullnad (tecken på en allergisk reaktion).
- har blivit informerad om att du har en minskning av antalet blodplättar (trombocytopeni).

- har blivit informerad om att du har ett lågt antal vita blodkroppar av den sort som kallas neutrofiler (neutropeni).
- får yrsel, minskat behov av att kissa, förvirring, kräkning, illamående, svullnad, andfåddhet eller förändringar i hjärtrytmen (tecken på tumörlyssyndrom).
- har onormala levervärden (kan tyda på allvarlig leverskada).
- lider av ärftlig fruktosintolerans (HFI), en ovanlig genetisk åtkomma som innnebär att du inte kan bryta ner socker i mat och dryck.
- har njur- eller leverbesvär.
- får huvudvärk eller känner dig förvirrad eller sömnig, eller upplever besvär med talet, synen eller minnet.
- har fått diagnosen cancer i centrala nervsystemet (CNS). Du kanske får behandling med ett annat läkemedel för detta.

Din läkare kommer att göra kontroller och ta regelbundna blodprover för att säkerställa att du tryggt kan fortsätta ta det här läkemedlet. Om du skulle få några besvär kanske du får göra ett tillfälligt uppehåll i din behandling, som sedan återupptas när du mår bättre.

Barn och ungdomar
ELZONRIS rekommenderas inte för den som är yngre än 18 år. Det beror på att det finns begränsat med information om hur bra det fungerar i den åldersgruppen.

Andra läkemedel och ELZONRIS
Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda det här läkemedlet om du är gravid förutom om du och din läkare har bestämt att nyttan för dig överväger den potentiella risken för det ofödda barnet.

Du ska inte amma under den period du behandlas med ELZONRIS och vänta i minst en vecka efter din sista dos. Det är inte känt om ELZONRIS passerar över i bröstmjölken.

Om du är kvinna och kan bli gravid kommer du att få ta ett graviditetstest cirka en vecka innan du påbörjar behandlingen med ELZONRIS.

Du ska fortsätta att använda preventivmedel i minst en vecka efter din sista dos ELZONRIS. Tala med din läkare om vilket preventivmedel som är bäst för dig och innan du slutar att använda preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Tagraxofusp kommer sannolikt inte att påverka din förmåga att köra och använda maskiner.

ELZONRIS innehåller sorbitol (E420) och natrium
Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du får detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur ELZONRIS ges

ELZONRIS ges på ett sjukhus eller en klinik under en läkares överinseende.

Cirka en timme innan behandlingen börjar får du läkemedel för att motverka en allergisk reaktion, som antihistaminer, en kortikosteroid och paracetamol.

Mängden ELZONRIS du får beräknas efter din kroppsvikt av din läkare. Den rekommenderade dygnsdosen är 12 mikrogram per kilo kroppsvikt. Det ges under 15 minuter som dropp i en ven (intravenös infusion), en gång per dag, under de första 5 dagarna av en cykel på 21 dagar.

Den första cykeln får du på ett sjukhus. Du övervakas för eventuella biverkningar under behandlingen och i minst ett dygn efter den sista dosen.

Normalt genomgår du mer än bara en behandlingscykel. Det är din läkare som avgör hur många behandlingar du får.

Om den första cykeln inte ger dig några besvärliga biverkningar kan den nästa behandlingscykeln ges på en klinik. Du kommer att övervakas under behandlingen.

Om du missar en dos ELZONRIS
Det är mycket viktigt att du kommer på alla avtalade tider för att få ELZONRIS. Prata med din läkare om när du ska få nästa dos om du missar en avtalad tid.

Om du slutar att använda ELZONRIS
Avsluta inte behandlingen med ELZONRIS utan att tala med din läkare först. Om du avslutar behandlingen kan ditt tillstånd förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar:
Kontakta **omedelbart** läkare om du upplever följande biverkningar, eftersom du kan behöva akut läkarvård:

- någon av dessa biverkningar eller en kombination av dem: viktökning, svullnad eller påsig hud som kan bero på att du kissar mer sällan än vanligt, svårt att andas, svullen buk, mättnadskänsla och allmän trötthetskänsla. Normalt utvecklas de här symtomen i rask takt. De kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”kapillärläckagesyndrom” eller CLS, som gör att det läcker ut blod i kroppen från de små blodkärlen. Syndromet kräver akut läkarvård.

Andra biverkningar:
Berätta för din läkare om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- Onormala blodvärden (minskning av antalet blodplättar, röda blodkroppar, minskat albumin i blodet)
- Lågt blodtryck (hypotoni)
- Illamående eller kräkning)
- Feber
- Frossa

- Allmän trötthet
- Svullnad i armar, ben och/eller leder (perifert ödem)
- Onormala levervärden (ökat ASAT; ökat ALAT)
- Viktökning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- Infektion i huden
- Minskat antal vita blodceller med/utan feber
- Komplikationer från nedbrytning av cancerceller (tumörlyssyndrom)
- Reaktion på behandlingen såsom feber, illamående, huvudvärk, utslag, hjärtklappning (cytokinfrisättningssyndrom)
- Onormala blodvärden: ökad mängd vita blodceller, ökad mängd urinsyra i blodet, minskad mängd kalcium i blodet, minskad mängd magnesium i blodet, minskad natriummängd i blodet, minskad mängd kalium i blodet, ökad mängd kalium i blodet, ökad mängd mängd fosfat i blodet, ökad mängd gallpigment i blodet, förhöjt blodsocker, förlängd tid för blodet att levra sig, ökning av INR (internationellt normaliserat förhållande)
- Minskad aptit
- Förvirringskänsla
- Svimning
- Huvudvärk
- Yrsel
- Dimsyn
- Vätska kring hjärtat
- Onormala eller snabba hjärtslag
- Hudrodnad
- Minskning av syremängden i blodet
- Värska i lungorna (lungödem)
- Vätskeutgjutning i lungsäcken som kan orsaka andfåddhet
- Andningssvårigheter
- Näsblod
- Hosta
- Svårt att svälja
- Diarré
- Förstoppning
- Muntorrhet eller svullen och öm mun
- Matsmältningsbesvär
- Hudklåda
- Hudutslag
- Ymnig svettning
- Mycket små lila, röda eller bruna hudfläckar
- Smärta i axlar, nacke, handleder, ben och/eller armar, bröstet, ryggen, lederna, musklerna eller skelettet.
- Muskelsvaghet
- Njurarna slutar plötsligt fungera (akut njursvikt) och/eller onormala njurfunktionsvärden (ökad mängd kreatinin i blodet)
- Influensaliknande symtom som värk och smärta, feber och skakningar
- Smärta i bröstet
- Allmän sjukdomskänsla
- Onormal hjärtrytm (Förlängt QT-intervall på EKG)
- Ökad mängd enzymer i blodet upptäckt i blodprov
- Rodnad, skakningar, kramper, feber, andningssvårigheter, lågt blodtryck, ökad hjärtrytm, plötslig ansiktssvullnad, svullen tunga eller svårt att svälja medan infusionen pågår eller efter infusionen på den första behandlingsdagen (infusionsrelaterad reaktion)
- Blåmärken

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare:
- Lunginflammation

- Urinvägsinfektion
- Tandköttsinflammation och blödningar i tandköttet
- Onormala blodvärden: minskad fosfatmängd i blodet, ökad mängd mjölksyra i blodet, minskad mängd av ett blodkoaguleringsprotein (minskning av fibrinogen i blodet)
- Ovanliga humörförändringar inklusive nedstämdhet och ångest
- Sömnbesvär
- Störda hjärnfunktioner
- Stroke
- Förlust av rörelseförmåga i ansiktet (ansiktsförlamning)
- Ihållande dålig smak i munnen
- Förvärrad multipel skleros (återfall)
- Sömnighet
- Myrkrypningar eller bortdomning
- Muskelsvaghet
- Blödning i ögonvitan
- Röda ögon
- Grumligt synfält (glaskroppsgrumling)
- Oregelbunden hjärtrytm som kan leda till hjärtstillestånd (supraventrikulära extrasystoler, kammarflimmer, förmaksflimmer)
- Långsam hjärtrytm
- Hjärtattack
- Högt blodtryck
- Lungorna fungerar inte normalt så att du blir andfådd (andningssvikt)
- Ljudlig andning (väsning, pipljud)
- Ont i munnen och/eller halsen
- Snabb andning
- Uppblåst mage och ont i magen
- Blåsor på tungan
- Blodblåsa på tungan
- Svullnad i ansikte, tunga, armar, ben eller leder (angioödem)
- Rodnad, svullnad och smärta i handflatorna och/eller fotsulorna (hand-fotsyndrom)
- Nässelfeber (hudutslag)
- Håravfall
- Hudsmärta
- Torr, röd, kliande hud och/eller sår på underbenen
- Kallsvettningar
- Torr hy
- Smärta i leder, muskler och eller skelett, inklusive svanskotan
- Muskelryckningar
- Muskelsmärta, svaghet, mörk eller brun urin (rabdomyolys)
- Njursvikt
- Svårigheter att kissa
- Smärta i ländryggen/buken och/eller smärta vid urinering (urinvägssmärta)
- Onormalt frekvent urinering dagtid
- Onormala urinprovsvärden (ökad mängd protein, proteinuri)
- Oförmåga att tolerera biverkningar av läkemedlet (läkemedelsintolerans)
- Låg kroppstemperatur
- Feber eller sänkt kroppstemperatur, ökad hjärtrytm, snabb andning (systemisk inflammatorisk respons-syndrom)
- Ökning av blodkoaguleringstiden (visat med blodprov)
- Positivt bakterietest
- Viktminskning

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med en läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det

nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ELZONRIS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad flaska: Förvaras och transporteras djupfryst i -20 °C ±5 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Spädd lösning: använd omedelbart eller förvara i 25 °C och använd inom 4 timmar. Frys inte ned igen efter upptining.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Vårdpersonalen kommer att kasta läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är tagraxofusp. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tagraxofusp i 1 ml koncentrat.
- Övriga innehållsämnen är trometamol, natriumklorid, sorbitol (E420) och vatten för injektion (se avsnitt 2 ”ELZONRIS innehåller sorbitol (E420) och natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
ELZONRIS koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar, färglös vätska. Ett fåtal vita till genomskinliga partiklar kan förekomma.

Förpackningsstorleken är 1 injektionsflaska av glas per kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning
Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare
Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Norge; Polska; Portugal; România;
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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Allmänna försiktighetsanvisningar
Korrekt hanteringsförfarande, inklusive användning av personlig skyddsutrustning (t.ex. handskar) och destruktion av cytostatika ska följas.
Lösningen för infusion ska beredas av behörig sjukvårdspersonal med användning av korrekt aseptisk teknik vid all hantering av läkemedlet.

Beredning och administrering

Beredning av infusionen
Säkerställ att följande komponenter som krävs för dosberedning och administrering är tillgängliga innan ELZONRIS tinas upp:

- En infusionssprutpump

- En tom, steril injektionsflaska på10 ml
- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion
- Tre stycken sterila sprutor på 10 ml
- En steril 1 ml spruta
- Y-koppling med tvågrenad mini-injektionsventil
- Microbore-slang
- Ett 0,2 µm inline-filter av polyetersulfon med låg proteinbindningsgrad

Använd endast om lösningen är klar och färglös eller har ett fåtal vita till genomskinliga partiklar. Låt injektionsflaskorna tina upp vid 25 °C eller lägre temperatur i högst 1 timme i ytterkartongen. Frys inte om en redan upptinad injektionsflaska.

Bestämma doseringsmängd
Beräkning för att fastställa total ELZONRIS-dos (i ml) för administrering (se Produktresumén, avsnitt 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS-dos (mikrogram/kg) x patientens kroppsvikt (kg)}}{\text{Utspädd koncentration i injektionsflaska (100 mikrogram/ml)}} = \text{Total dos (ml) för administrering}$$

En process i två steg behövs för beredning av den slutliga ELZONRIS-dosen:

Steg 1 -Bered 10 ml av 100 mikrogram/ml ELZONRIS
- Använd en steril 10 ml spruta för att överföra 9 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en tom, steril 10 ml injektionsflaska.
- Snurra försiktigt på ELZONRIS-flaskan för att blanda innehållet. Ta bort locket och använd en steril 1 ml spruta för att dra upp 1 ml tinad ELZONRIS från läkemedelsflaskan.
- Överför 1 ml ELZONRIS till injektionsflaskan på 10 ml som innehåller 9 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Vänd varsamt injektionsflaskan upp och ner minst 3 gånger för att blanda innehållet. Skaka den inte våldsamt.
- Efter spädning är den slutgiltiga koncentrationen ELZONRIS 100 mikrogram/ml.

Steg 2 – Förbered ELZONRIS-infusionsaggregatet.
- Beräkna hur stor volym spädd ELZONRIS (100 mikrogram/ml) som krävs baserat på patientens kroppsvikt.
- Dra upp den volym som krävs i en ny spruta. Om det är mer än 10 ml spädd ELZONRIS (100 mikrogram/ml) som krävs för den beräknade patientdosen upprepar du steg 1 med en andra injektionsflaska ELZONRIS. Sätt en etikett på ELZONRIS-sprutan.
- Förbered en separat spruta med minst 3 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion som ska användas för att spola administreringsaggregatet när ELZONRIS-dosen levereras.
- Sätt etikett på spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.
- Koppla spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en av Y-kopplingens armar och försäkra dig om att slangklämman är stängd.
- Koppla sprutan med läkemedlet till Y-kopplingens andra arm och försäkra dig om att slangklämman är stängd.
- Anslut utloppsänden av Y-kopplingen till slangen.
- Ta bort skyddet från tillförselsidan av 0,2 µm-filtret och anslut det till utloppsänden av slangen.
- Lossa klämman på den arm av Y-kopplingen som är kopplad till spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Förfyll Y-kopplingen fram till korsningen (förfyll inte hela infusionsaggregatet med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion). Återförslut klämman på den arm av Y-kopplingen som spolningssprutan för natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion är ansluten till.
- Ta bort skyddet från utloppsänden på 0,2 µm-filtret och lägg det åt sidan. Avlägsna klämman på den Y-kopplingsarm som är ansluten till läkemedelssprutan, och förfyll hela infusionsaggregatet, inklusive filtret. Sätt tillbaka skyddet på filtret och återförslut klämman på Y-kopplingsslangen på läkemedelssidan. Infusionsaggregatet är nu redo att administrera en dos.

Den spädda lösningen ska användas omedelbart efter beredningen.

Administrering

1. Upprätta venaccess och bibehåll den med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.
2. Administrera den förberedda dosen ELZONRIS via infusion med en infusionssprutpump under 15 minuter. Den totala infusionstiden styrs med hjälp av en infusionssprutpump som administrerar hela dosen samt natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) under en 15-minutersperiod.
3. För in ELZONRIS-sprutan i infusionssprutpumpen, öppna klämman på ELZONRIS-sidan av Y-kopplingen och leverera den förberedda dosen ELZONRIS.
4. När sprutan med ELZONRIS är tömd ska den avlägsnas från pumpen. Placera därefter spolningssprutan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i infusionssprutpumpen.
5. Öppna klämman på sidan av Y-kopplingen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion och återuppta infusion med infusionssprutpumpen vid den förinställda flödeshastigheten tills all ELZONRIS som återstår i infusionslinan har infunderats. Tillförseln är nu slutförd.